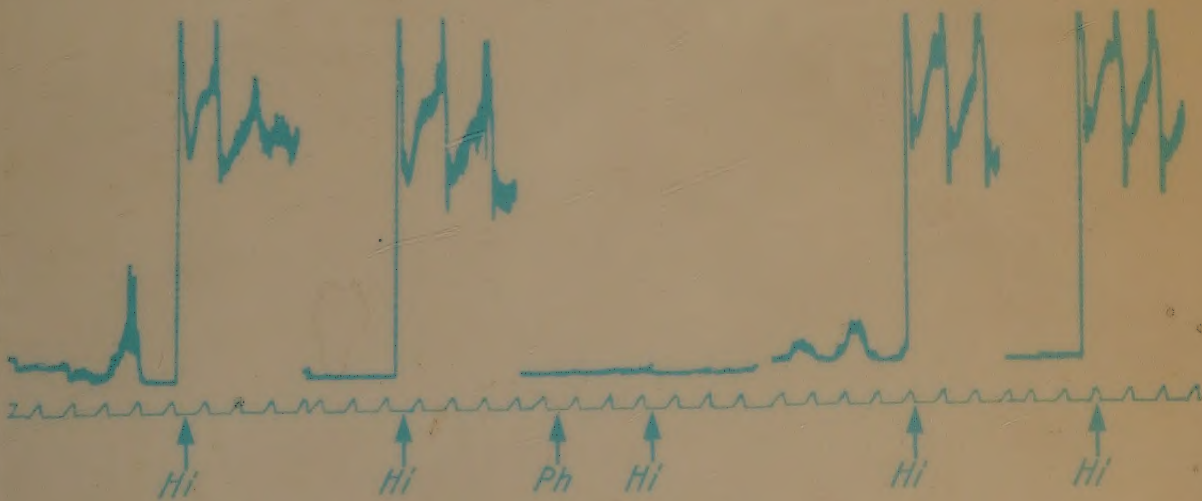


Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie

Von Gustav Kuschinsky und
Heinz Lüllmann

6. überarbeitete und erweiterte Auflage
75 Abbildungen und 285 Strukturformeln, 11 Tabellen



Georg Thieme Verlag Stuttgart

Thomas Wolfe

Autolysandra

Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie

Von Gustav Kuschinsky
und Heinz Lüllmann

6., überarbeitete und
erweiterte Auflage
75 Abbildungen und
285 Strukturformeln
11 Tabellen



Georg Thieme Verlag Stuttgart 1974

Prof. Dr. Gustav Kuschinsky
Pharmakologisches Institut der Universität Mainz

Prof. Dr. Heinz Lüllmann
Direktor des Institutes für Pharmakologie, Universität Kiel

- | | | |
|---------------------------|--|------------------------------|
| 1. Auflage 1964 | 1. italienische Auflage 1968 | 2. japanische Auflage 1971 |
| 1. Nachdruck 1964 | 1. japanische Auflage 1968 | 5. Auflage 1972 |
| 2. Nachdruck 1964 | 1. Nachdruck der spanischen Auflage 1968 | 1. englische Auflage 1973 |
| 2. Auflage 1966 | 2. Nachdruck der spanischen Auflage 1969 | 2. spanische Auflage 1973 |
| 3. Auflage 1967 | 4. Auflage 1970 | 3. italienische Auflage 1974 |
| 1. spanische Auflage 1967 | 2. italienische Auflage 1970 | |

Diejenigen Bezeichnungen, die eingetragene Warenzeichen sind, wurden durch Hinzufügen eines ® kenntlich gemacht, jedoch nur insoweit, als den Verfassern das Bestehen eines Warenzeichenschutzes mitgeteilt worden ist. Aus der Bezeichnung einer Ware mit dem für sie eingetragenen Warenzeichen kann nicht geschlossen werden, daß diese Bezeichnung ein freier Warename ist, auch wenn der Vermerk ® nicht angebracht worden ist.

Alle Rechte, insbesondere das Recht der Vervielfältigung und Verbreitung sowie der Übersetzung, vorbehalten. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form (durch Photokopie, Mikrofilm oder ein anderes Verfahren) ohne schriftliche Genehmigung des Verlages reproduziert oder unter Verwendung elektronischer Systeme verarbeitet, vervielfältigt oder verbreitet werden.

© 1964, 1974 Georg Thieme Verlag, D-7000 Stuttgart 1, Herdweg 63, Postfach 732 – Printed in Germany – Satz: Fotosatz Tutte, 8391 Salzweg-Passau – Druck: Appl, 8853 Wemding.

ISBN 3 13 368506 6

Vorwort zur sechsten Auflage

Einige Leser haben uns gegenüber ihre kritische Verwunderung darüber zum Ausdruck gebracht, warum sich das Kapitel über die „Allgemeine Pharmakologie“ nicht am Anfang des Buches befinde. Nach unserer Ansicht wird das Bedürfnis und das Verständnis für die allgemeine Pharmakologie erst geweckt, wenn Kenntnisse über die spezielle Pharmakologie erworben sind. Wer aber den umgekehrten Weg gehen will, dem sei empfohlen, die Lektüre mit dem 10. Kapitel zu beginnen.

Alle Kapitel wurden überarbeitet, einige Abschnitte neu gefaßt und andere neu eingeführt. Wir waren weiterhin bemüht, durch neue Abbildungen, Schemata und eine Sammlung chemischer Grundstrukturen das Verständnis zu erleichtern.

Mainz und
Kiel, im Frühjahr 1974

Wie bei früheren Auflagen haben wir uns auch dieses Mal wieder für die überraschend zahlreichen kritisch-wohlwollenden Anregungen zu bedanken. Für die jetzt vorliegende Auflage wünschen wir uns ebenfalls kritische Stellungnahmen, Kommentare und Ratschläge aus dem Leserkreis.

Besonders dankbar sind wir für die Beratung und die Hilfe durch die Kollegen Herrn Prof. Dr. E. MUSCHOLL (Mainz), Herrn Prof. Dr. F. K. OHNE-SORGE, Herrn Dr. TH. PETERS, Herrn Dr. J. PREUNER, Frau Dr. U. RAVENS, Herrn Dr. G. H. REIL, Herrn Dr. F. SCHUH, Herrn Dozent Dr. O. WASSERMANN, Herrn Dozent Dr. A. ZIEGLER (alle Kiel) und Herrn Prof. Dr. P. A. VAN ZWIETEN (Amsterdam), sowie Fräulein M. HASSEMER (Mainz) für vielseitige, unermüdliche Hilfe.

GUSTAV KUSCHINSKY
HEINZ LÜLLMANN

Aus dem Vorwort zur ersten Auflage

Das vorliegende Buch stellt den Versuch dar, die Pharmakologie und die Teile der Toxikologie, die für die praktische Medizin wichtig sind, konzipiert und unter didaktischen Gesichtspunkten abzuhandeln. Die gesicherten Tatsachen bilden die Grundlage der Darstellung, auf die Grenzen des Wissens wird immer wieder hingewiesen. Besonderer Wert wird darauf gelegt, Zusammen-

hänge aufzuzeigen. So rücken pathophysiologische Überlegungen und Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und Wirkung in den Vordergrund der Betrachtungen. Unter diesem Gesichtspunkt sind die Formelsammlungen, die Schemata und die Abbildungen von Versuchsergebnissen als Anschauungsmaterial aufzufassen.

Frühjahr 1964

GUSTAV KUSCHINSKY
HEINZ LÜLLMANN

Inhaltsverzeichnis

Vorworte	III
----------------	-----

I. Vegetative Organe

Vegetatives Nervensystem	1	Herz	46
Postganglionärer Angriffspunkt	3	Positiv inotrop wirksame Substanzen	46
Parasympathomimetika	3	Herzwirksame Glykoside	46
Direkte Parasympathomimetika	7	Calcium-Ionen	56
Indirekte Parasympathomimetika (Anticholinesterasen)	10	Katecholamine	56
Parasympatholytika	11	Purinderivate	56
Atropin	11	Glucagon	56
Adrenerge Substanzen, Sympathomimetika ..	14	Antifibrillatorische Substanzen; Antiarrhythmika	56
Adrenalin und Noradrenalin	14	Chinidin	57
Stoffwechselwirkungen	16	Ajmalin	58
Weitere Sympathomimetika (Adrenalinverwandte)	21	Lokalanästhetika	58
Antisymphotonika	25	Phenytoloin	58
Aufhebung des Speichervermögens	25	β -Rezeptoren-blockierende Substanzen	59
Sympatholytika	27	Mittel gegen Angina pectoris	59
Synthese einer „falschen Überträgersubstanz“	30	„Nitrite“	59
Ganglionärer Angriffspunkt	30	Papaverin	60
Ganglienblockierende Substanzen	30	Kardiodepressive Substanzen	60
Zentraler Angriffspunkt	32	Purinderivate	60
Anhang	33	Dipyridamol, Lidoflazin	61
Glatte Muskulatur	34	Anhang: Therapie des Herzinfarktes	61
Den glatten Muskel hemmende Pharmaka (Spasmolytika)	34	Therapie der Angina pectoris	62
Den glatten Muskel erregende Pharmaka	35	Blut	63
Hypophysenhinterlappenhormone	35	Anämien	63
Secale-Alkaloide	37	Eisenmangelanämien	63
Prostaglandine	38	Anaemia perniciosa	64
Anhang: Chinin	39	Cyanocobalaminresistente, makrozytäre Anämien	65
Barium-Ionen	39	Aplastische und hämolytische Anämien	66
Biogene Amine	39	Blutgerinnung	66
Histamin	39	Calcium-Entionisierung	66
Pharmakologische Wirkungen	40	Heparin	67
Antihistaminika	41	Hemmung der Gerinnungsfaktorensynthese in der Leber	69
Serotonin	42	Fibrinolyse	72
Peptide	43	Hemmstoffe einer gesteigerten Fibrinolyse ..	72
Anhang: Therapie des Asthma bronchiale	44	Thrombozytenaggregation	73
Therapie der Hypertonie	44	Blutersatzmittel	73
Therapie der Migräne	45	Lipidspiegel des Blutes	75

Niere und Elektrolyte	75	Calcium	85
Niere	75	Magnesium	86
Grundzüge der Harnbereitung	75	Anhang: Infusionslösungen	87
Methoden zur Prüfung von Diuretika	77		
Diuretika	77	Verdauungskanal	87
Osmotische Diuretika	78	Adstringentien	88
Purinderivate	78	Schleimhautwirksame Antiphlogistika	88
Quecksilberdiuretika	78	Antacida	88
Carboanhydrasehemmstoffe	78	Acida	88
Benzothiadiazinderivate, „Thiazide“	79	Laxantien	89
Benzothiadiazinanaloga	81	Darmirritierende Laxantien	89
Diuretika anderer chemischer Struktur	81	Füllungsperistaltikauslösende Mittel	90
Aldosteronantagonisten	82	Gleitmittel	91
Antidiuretika	83	Anthelminthika	91
Elektrolyte	83	Mittel gegen Bandwürmer	91
Kalium	84	Mittel gegen Rundwürmer	91
Hyperkaliämie	84	Anhang: Leber	92
Hypokaliämie	84		

II. Motorisches System

Motorische Endplatte	94	Cholinesteraseinhibitoren	101
Muskelrelaxantien	96	Rückenmark	101
Nichtdepolarisierende Hemmstoffe	98	Extrapyramidales System	102
Depolarisierende Hemmstoffe	100		

III. Sensibles System

Lokalanästhetika	104	Pyretika, Pyrogene	115
Analgetika, Antipyretika, Antiphlogistika	109	Opiate	116
Pyrzolderivate	110	Opiumalkaloide	116
Indolderivat	111	Morphin	116
Salicylsäuregruppe	111	Morphinderivate	121
p-Aminophenolderivate	112	Synthetische Opiate	121
Antineuralgische Mischpräparate	113	Opium	123
Anhang: Therapie der Gicht	113	Anhang: Antitussiva	123
Therapie rheumatischer Erkrankungen	114	Expektorantien	124

IV. Gehirn

Hypnotika	125	Pharmaka gegen Agitiertheit	132
Alkohole	126	Scopolamin	132
Harnstoffderivate	126	Chlorethiazol	132
Monoureide	126	Diazepam	132
Barbitursäurederivate	127	Antiemetika	133
Piperidinderivate	131	Narkotika	133
Chinazolinonderivate	132	Inhalationsnarkotika	134
Benzodiazepinderivat	132		

Injektionsnarkotika	139
Narkoseprämedikation	142
Neuroleptanalgesie	143
Antiepileptika	144
Barbitursäurederivate	145
Hydantoinderivate	145
Oxazolidinderivate	146
Succinimiderivate	146
Phenacemid	146

V. Endokrine Drüsen

Hypophyse	164
Hypophysenvorderlappen	164
Somatotropes oder Wachstumshormon (Somatotropin)	165
Thyreotropes Hormon	165
Exophthalmus-produzierender Faktor	165
Corticotropin (ACTH)	165
Gonadotrope Hormone	166
Hypophysenhinterlappen	167
Schilddrüse	168
Schilddrüsenhormone	168
Thyreostatika	169
Jodid-Ionen	169
Perchlorat-Ionen	170
Radioaktives Jod, J ¹³¹	171
Schwefelhaltige Thyreostatika	171
Nebenschilddrüse	173
Inselzellen des Pankreas	173

VI. Vitamine

Vitamin A	194
Vitamin-B-Komplex	194
Vitamin C (Ascorbinsäure)	195

VII. Antiinfektiöse Therapie

Desinfektionsmittel, Antiseptika	197
Phenolderivate	197
Alkohole, Aldehyde, Säuren	199
Oxydationsmittel	200
Halogene	200
Oberflächenaktive Substanzen, Detergentien ..	201
Schwermetallsalze	202
Acridin- und Chinolinderivate	202
Furanderivate	203

Psychopharmaka	147
Euphorika	148
Psychotomimetika	148
Neuroleptika, Neuroplegika	151
Antidepressiva (Thymoleptika, Thymoretika) ..	156
Lithium	157
Tranquillantien, Anxiolytika, Ataraktika	157
Anhang	159
Psychoanaleptika	159
Analeptika	162

Insulin	173
Glucagon	175
Orale Antidiabetika	176
Sulfonylharnstoffverbindungen	176
Biguanidderivate	177
Steroidhormone	178
Nebennierenrinde	179
Glucocorticoide	179
Mineralocorticoide	183
Gonaden	184
Androgene	184
Männliche Sexualhormone	184
Antiandrogene	186
Anabole Substanzen, Anabolika	186
Weibliche Sexualhormone	187
Östrogene	187
Gestagene	190
Orale Kontrazeptiva	192

Vitamin D	195
Dihydrotachysterin	196

Tolnaftat, Clotrimazol	203
Insektizide	204
Chlorphenothan = DDT	204
Hexachlorcyclohexan	204
Phosphorsäureester	205
Arachnizide	208
Antimikrobielle Wirkstoffe (Chemotherapeutika und Antibiotika)	208

Allgemeine Gesichtspunkte zur Behandlung mit Antibiotika (und Chemotherapeutika) . . .	210
Beurteilung der praktischen Brauchbarkeit von Antibiotika	210
Synergismus	210
Resistenzentwicklung	210
Sulfonamide	211
Penicilline	214
Cephalosporine	218
Tetracycline	219
Chloramphenicol	220

Aminoglucoside	221
Erythromycingruppe, Makrolide	223
Polypeptide	223
Antibiotika mit Wirkungen gegen Pilze	224
Tuberkulostatika	225
Mittel gegen Lepra	227
Mittel gegen Trichomonasinfektion	227
Mittel gegen Malaria	228
Mittel gegen Amöben	229
Mittel gegen weitere Tropenkrankheiten	230
Mittel gegen Virusinfektionen	231

VIII. Chemotherapie der Tumoren

Radioaktive Isotope	232
Alkylierende Substanzen	233
Antimetabolite	235

Weitere Mitosehemmstoffe	236
Enzyme	236
Hormone	236

IX. Lokale Therapie

Indifferente Arzneimittel	238
-------------------------------------	-----

Differente Arzneimittel	238
-----------------------------------	-----

X. Allgemeine Pharmakologie

Aufgaben der Pharmakologie	240
--------------------------------------	-----

Heuristische Prinzipien in der Pharmakologie	241
Rezeptortheorie	241
Struktur-Wirkungs-Beziehungen	242

Allgemeine Begriffe der Pharmakologie	243
---	-----

Dosis-Wirkungs-Kurve (oder Konzentrations-Wirkungs-Kurve)	243
Therapeutische Breite	245
Wirkungsmechanismus	245
Biologische Streuung	246
Pharmakokinetik	246
Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Pharmaka	253
Applikationsarten	253
Verteilung	255
Elimination	255
Kumulation	258
Addition und Potenzierung	258
Tertiäre und quartäre Amine	259

Einführung neuer Arzneimittel	260
---	-----

Kontrollierte klinische Untersuchungen von Arzneimitteln	261
Methodisches Vorgehen	261
Placebo	261
Kombinationspräparate	262
Biologische Verfügbarkeit (Bioavailability)	262

Allgemeines über Nebenwirkungen und Arzneimitteltoxikologie	263
---	-----

Toxische Nebenwirkungen mit denselben spezifischen Symptomen wie bei jeder Überdosierung	263
Idiosynkrasie	263
Fermentmangel bei Früh- und Neugeborenen	264
Sekundäre Wirkungen	264
Allergische Reaktionen	265
Arzneimittelinterferenzen	266
Durch Pharmaka ausgelöste Krankheiten	266
Arzneimittelabhängigkeit, Gewohnheitsbildung, Gewöhnung und Sucht	267
Therapeutisches Risiko	268

XI. Vergiftungen

Allgemeine Richtlinien zur Therapie von Vergiftungen	269
Gase	271

Methämoglobinbildende Gifte	273
Schwermetalle	274
Antidote bei Metallvergiftungen	274

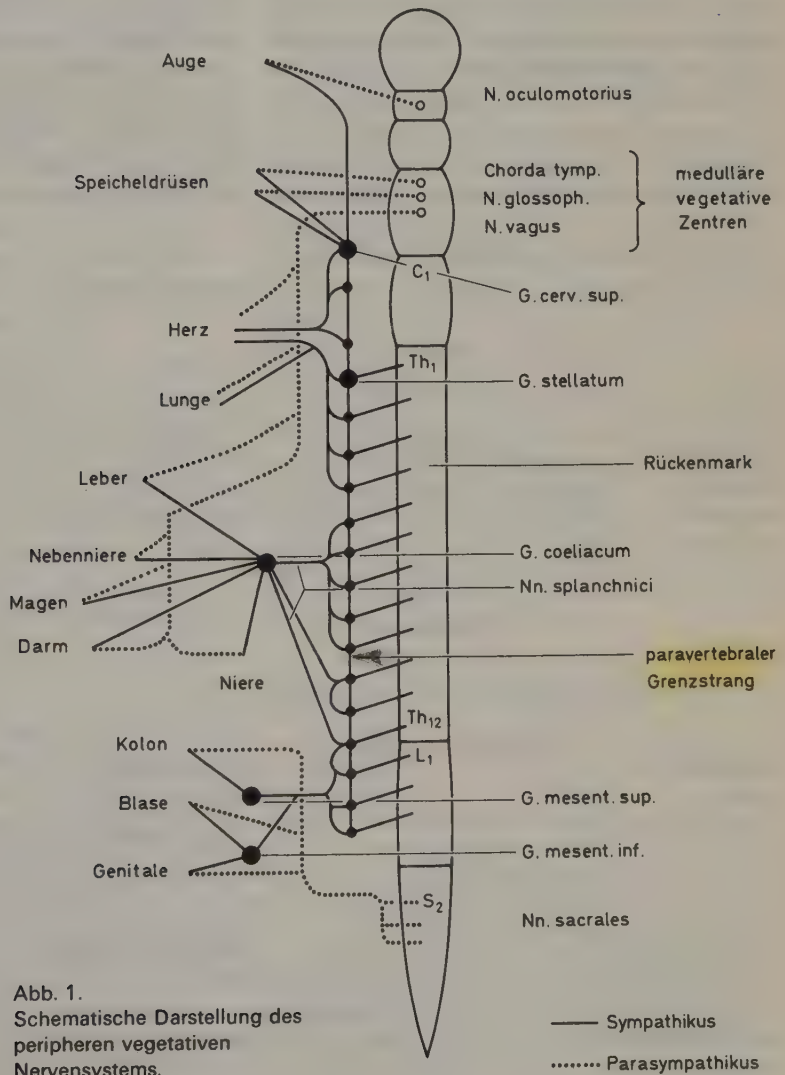
Die speziellen Vergiftungen	275	Alkohole	287
Säuren	280	Äthanol (Äthylalkohol)	287
Basen	281	Methanol	290
Organische Lösungsmittel	282	Tierische Gifte	290
Chlorierte Aromaten	283	Pilzgifte, Mykotoxine	291
Röntgenkontrastmittel	284	Radioaktive Isotope	291
Tabak	285	Karzinogene	292
XII. Chemische Grundstrukturen	294		
XIII. Zeittafel	298		
XIV. Literatur	301		
XV. Sachverzeichnis	317		

I. Vegetative Organe

Vegetatives Nervensystem

Das vegetative oder autonome Nervensystem, das aus einem zentralen und einem peripheren Anteil besteht, hat die Aufgabe, die viszerale Funktionen des Organismus zu steuern. Die zen-

tralen Teile sind im Rückenmark und Hirnstamm gelegen. Eine spezifische pharmakologische Beeinflussung des zentralen vegetativen Systems ist bisher nur begrenzt möglich. Vom peripheren



vegetativen System hat der efferente Teil für die experimentelle und therapeutische Pharmakologie eine sehr große Bedeutung gewonnen. Das vegetative Nervensystem besteht anatomisch, physiologisch und pharmakologisch aus zwei Hauptteilen: dem Sympathikus und dem Parasympathikus (Abb. 1). Das efferente sympathische und parasympathische System sind in der Abb. 2 schematisch dargestellt, um die Synapsen mit den entsprechenden Überträgersubstanzen und den dort angreifenden Pharmaka zu demonstrieren.

Wenn von der Pharmakologie des peripheren vegetativen Nervensystems gesprochen wird, ist damit nicht nur die pharmakologische Beeinflussung dieses Nervensystems, sondern vor allem auch die seiner Erfolgsorgane gemeint. Am Erfolgsorgan (glatter Muskel, Drüse) kann durch Pharmaka eine Erregung bzw. Hemmung des vegetativen Systems imitiert werden.

Entsprechend den Überträgersubstanzen Acetylcholin und Noradrenalin, die ein Nerv an seinem

Ende freisetzt, werden cholinerge und adrenerge Nerven unterschieden. Der Begriff cholinergischer Nerv beschränkt sich nicht auf das vegetative Nervensystem, da auch die motorischen, die Skelettmuskeln versorgenden Nerven cholinergischer Natur sind: Acetylcholin ist auch Überträgersubstanz an der motorischen Endplatte (s. S. 94). Wie von cholinergen und adrenergen Nerven gesprochen wird, so dienen die Ausdrücke cholinerg und adrenerg auch zur Charakterisierung von Wirkstoffen. Eine cholinerge Verbindung (Cholinomimetikum) wirkt wie eine Acetylcholinfreisetzung aus dem Nerven, entsprechend eine adrenerge Substanz wie eine Noradrenalinfreisetzung. Während die Begriffe „adrenerge Substanz“ und „Sympathomimetikum“ Synonyme sind, weil adrenerge Nerven nur im sympathischen System vorkommen (jedenfalls in der Peripherie), decken sich die Begriffe „cholinerge Substanz“ und „Parasympathomimetikum“ nicht in allen Fällen. So ist zwar Pilocarpin sowohl eine cholinerge Substanz wie auch ein Parasympathomimetikum, aber zum Beispiel Suxamethonium

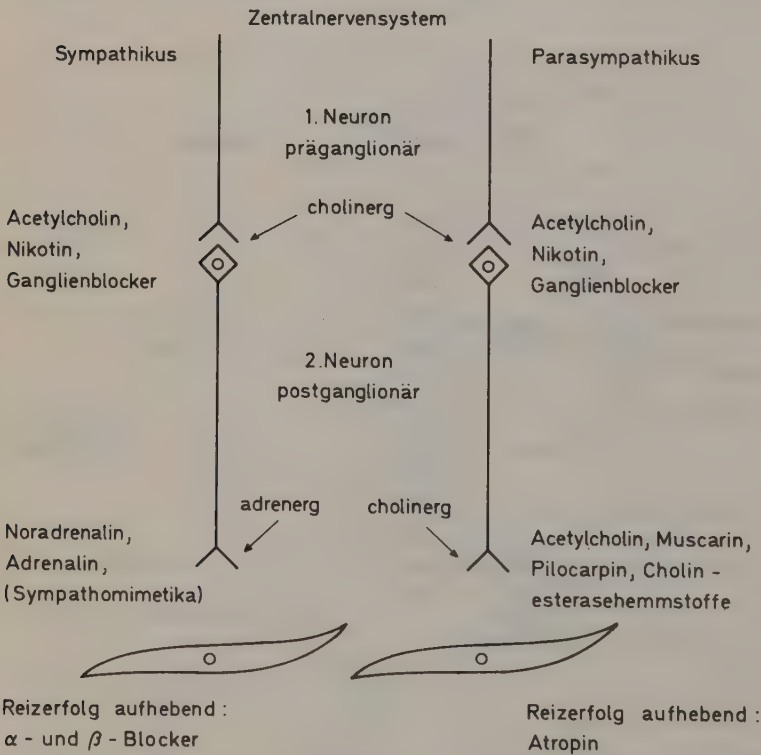


Abb. 2. Schematische Darstellung des peripheren, efferenten, vegetativen Systems mit den Synapsen, Überträgersubstanzen und erregenden oder hemmenden Pharmaka.

eine cholinerge Substanz, ohne ein Parasympathomimetikum zu sein, denn es wirkt nur an der motorischen Endplatte.

Die „vegetativen Pharmaka“ lassen sich nach ihrem prinzipiellen Wirkungsmechanismus in zwei Gruppen unterteilen:

1. Substanzen, die mit den Rezeptoren für Acetylcholin oder Noradrenalin direkt reagieren (Definition von Rezeptoren S.241). Im parasympathischen System sind es unter anderen: Nicotin mit ganglionärem, dagegen Muscarin, Pilocarpin und Atropin mit postganglionärem Angriff. Im sympathischen System sind zu nennen: Nicotin mit ganglionärem, dagegen Isoproterenol, Dihydroergotamin, Dichlorisoproterenol mit postganglionärem Angriff. Diesen Substanzen gemeinsam ist, daß sie mit den Rezeptoren selbst reagieren. Dabei kann es dann zu der cholinergen bzw. adrenergen Reaktion kommen (direkte Sympathomimetika bzw. Parasympathomimetika), Agonisten oder die Rezeptoren werden nur besetzt, ohne daß die Reaktion eintritt, Antagonisten. In diesem Fall ist dann die Wirkung der eigentlichen Überträgersubstanzen blockiert (Sympatholytika bzw. Parasympatholytika).

2. Substanzen, die irgendwo in den Stoffwechsel (Synthese, Speicherung im Gewebe, Freisetzung aus dem Nervenende, Abbau) der Überträgerstoffe Acetylcholin und Noradrenalin eingreifen. Beispiele: Ephedrin setzt Noradrenalin frei, Reserpin verhindert die Noradrenalinspeicherung, Physostigmin hemmt den Abbau des Acetylcholin durch die Cholinesterase. Auch mit diesen „indirekt“ wirkenden Pharmaka kann wieder eine Erregung oder eine Hemmung des entsprechenden vegetativen Nervensystems imitiert werden.

Demnach ist es pharmakologisch von Bedeutung, an welchen Stellen die Überträgersubstanzen ihre cholinergen und adrenergen Funktionen ausüben. Acetylcholin hat Überträgerfunktionen 1. an den Endigungen der postganglionären Fasern des Parasympathikus (und den Schweißdrüsenerven des Sympathikus), 2. an den Synapsen aller Ganglien des vegetativen Systems, 3. an zentralen Synapsen und 4. an der motorischen Endplatte des Skelettmuskels (Näheres s. „motorische Endplatte“, S.94). Noradrenalin hat Überträgerfunktionen an den Endigungen der postganglionären Fasern des Sympathikus (außer den Schweißdrü-

sennerven) und im Zentralnervensystem. Außerdem kommt im Zentralnervensystem dem Dopamin eine Überträgerfunktion zu (s. Parkinsonismus S.102).

Weder die Überträgerstoffe selbst noch die verschiedenen vegetativen Pharmaka haben an allen cholinergen oder adrenergen Überträgerstellen quantitativ dieselbe Wirkung. Diese hängt vor allem davon ab, ob es sich um Übertragungen in der Peripherie oder in Ganglien (oder an motorischen Endplatten) handelt; zum Beispiel wird die cholinerge Übertragung postganglionär durch Atropin, in den Ganglien durch Ganglienblocker (und an der motorischen Endplatte durch Curare) gehemmt. Aber selbst wenn man etwa die Reaktionen in den Erfolgsorganen betrachtet, sind die Unterschiede in der Reaktionsfähigkeit auf dieselben Pharmaka oft sehr groß. So gibt es zum Beispiel adrenerge Pharmaka, die vorwiegend broncholytisch (Isoproterenol), vorwiegend vaskonstriktorisch (z.B. Pholedrin) oder vorwiegend zentralerregend (z.B. Amphetamin) wirken. Die Ursache für diese Wirkungsunterschiede ist zum Teil bekannt. Sie beruht auf unterschiedlicher Verteilung der entsprechenden Pharmaka im Organismus oder in verschiedenen Affinitäten zu den Rezeptoren.

Es ist gelungen, Antikörper gegen das sympathische Nervensystem zu gewinnen. Werden diese Antikörper neugeborenen Tieren verabreicht, so entwickeln diese Tiere kein sympathisches Nervensystem. Sie verhalten sich weitgehend normal, reagieren aber abartig auf adrenerge Pharmaka: Immunologische Sympathektomie; s. auch 6-Hydroxydopamin S.25.

Postganglionärer Angriffspunkt

Parasympathomimetika

Wie alle cholinergen Nerven (s. dazu auch die „motorische Endplatte“, S.94) besitzen auch das postganglionäre parasympathische Neuron und die Übertragungsstelle im Erfolgsorgan das vollständige „Acetylcholinsystem“: 1. das synthetisierende Ferment Cholinacetylase, 2. einen Speichermechanismus, in dem das fortlaufend synthetisierte Acetylcholin aufgenommen wird, um spontan und bei Nervenerregung verstärkt freigesetzt zu werden, 3. Rezeptoren im Erfolgsor-

gan, mit denen Acetylcholin reagiert und eine lokale Änderung der Eigenschaften der Zelloberfläche auslöst, und 4. das abbauende Ferment Cholinesterase (s. Abb. 10). Von diesem Enzym gibt es im Warmblüterorganismus zwei Typen: 1. die echte Cholinesterase, die sehr substratspezifisch und immer strukturgebunden ist, 2. die Pseudocholinesterase, die zum unspezifischen Esterasentyp gehört, ihr Wirkungsoptimum bei hohen Substratkonzentrationen hat und in den Körpersäften gelöst ist. Vom „Acetylcholinsystem“ besitzt neben den Rezeptoren die Cholinesterase für die Pharmakologie und Toxikologie besonderes Interesse, weil spezifische Hemmstoffe dieses Fermentes bekannt geworden sind.

Wird dem Versuchstier oder dem Menschen Acetylcholin intravenös injiziert oder infundiert, so stehen Symptome, die durch Erregung postganglionärer parasympathischer Strukturen ausgelöst werden, im Vordergrund: Blutdrucksenkung durch negativ chronotrope Wirkung und Vasodilatation (Abb. 3), negativ inotrope Wirkung am Vorhof (Abb. 4), Bronchokonstriktion,

Tonussteigerung des Darmes (Abb. 5), Zunahme der Drüsensekretion. Dieselben Symptome können auch bei Vergiftungen mit Cholinesterasehemmstoffen beobachtet werden (s. S. 10 und 205). Die ganglionären Strukturen und die motorische Endplatte sind weniger empfindlich, so daß deren Erregung von den genannten parasympathischen Symptomen überlagert wird. Die Dauer der Acetylcholinwirkung ist sehr kurz, weil die Substanz außerordentlich schnell abgebaut wird.

Der Wirkungsmechanismus von Acetylcholin hat seit langer Zeit das Interesse der Physiologen und Pharmakologen erregt. Eine große Anzahl von Untersuchungen, die zum Teil mit modernsten und sehr komplizierten Methoden durchgeführt wurden, haben zu folgendem Wissen über diesen Mechanismus geführt: Wenn sich Acetylcholin mit dem entsprechenden Rezeptor in der Zellmembran verbindet, ändert sich an dieser Stelle die Membranpermeabilität. Die Membran

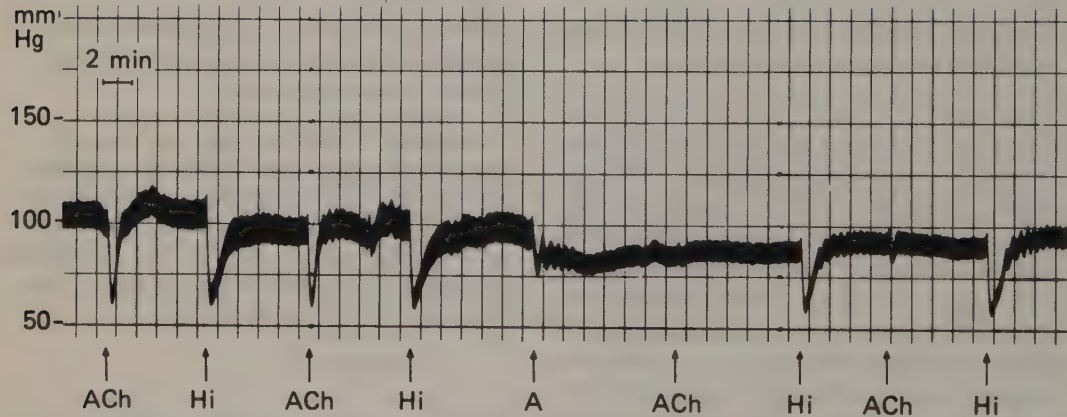


Abb. 3. Wirkung von Atropin auf die Blutdruckeffekte von Acetylcholin und Histamin. Der Blutdruck der Katze wurde blutig mittels Druckaufnehmer auf einem Direktschreiber registriert. Die Substanzen wurden intravenös injiziert. ACh: 0,001 mg Acetylcholin/kg, Hi: 0,004 mg Histamin/kg, A: 2,0 mg Atropin/kg. Nach Atropinisierung ist der Acetylcholineffekt aufgehoben, die Histaminwirkung unverändert.

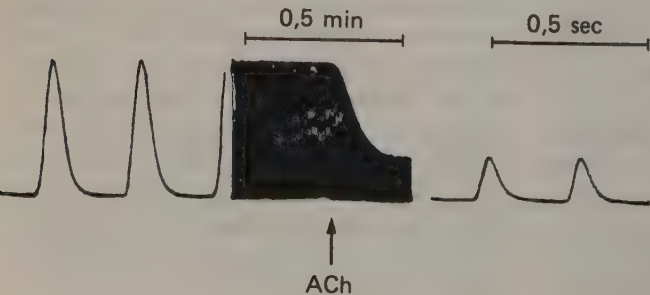


Abb. 4. Wirkung von Acetylcholin auf die Kontraktionsamplitude des isolierten Meerschweinenvorhofs. Isometrische Registrierung mittels eines Dehnungsmeßstreifens auf einen Direktschreiber. Reizfrequenz 4 Hz. Nach Zusatz von Acetylcholin 3×10^{-8} g/ml nimmt die Kontraktionsamplitude ab. Beachte die zwei verschiedenen Registrierungsgeschwindigkeiten.

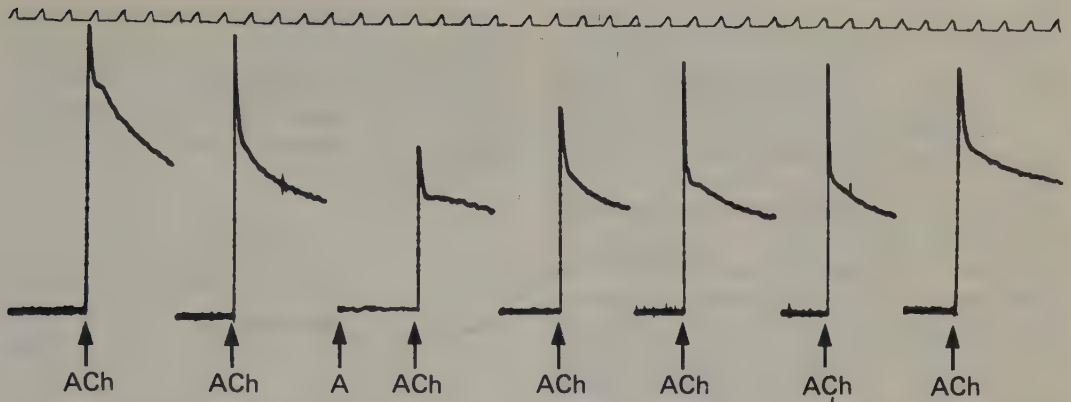


Abb. 5. Wirkung von Atropin auf den Acetylcholinerregung am isolierten Meerschweinchendarm. ACh Acetylcholin 5×10^{-7} g/ml, A Atropin 10^{-7} g/ml, Zeitschreibung in Minuten. In der verwendeten Konzentration reduziert Atropin die Acetylcholinerregung, es läßt sich langsam auswaschen.

wird in diesem Augenblick durchlässiger für Kalium, Natrium und Calcium, das heißt, es kommt zu einer Störung der vorher bestehenden transmembranösen Fließgleichgewichte und zu einer Änderung des Membranpotentials. Die Richtung dieser Änderung hängt von der Höhe des Membranpotentials ab und von dem Verhältnis, in dem Kalium- und Natrium-Leitfähigkeiten zunehmen. Das aktuelle Membranpotential (E_M) kann im allgemeinen befriedigend durch die Gleichung

$$E_M \sim \frac{[K]_i \cdot P_K + [Na]_i \cdot P_{Na} + [Cl]_a \cdot P_{Cl}}{[K]_a \cdot P_K + [Na]_a \cdot P_{Na} + [Cl]_i \cdot P_{Cl}}$$

beschrieben werden, dabei bedeuten $[K]$, $[Na]$ und $[Cl]$ die Konzentrationen, die intrazellulär (Index i) oder extrazellulär (Index a) vorhanden sind. Das reine K-Gleichgewichtspotential E_K würde bei ca. -110 mV, das Na-Potential E_{Na} bei ca. $+30$ mV liegen. P ist ein Maß für die spezifische Membranpermeabilität gegenüber K-, Na- oder Cl-Ionen. Im Ruhezustand verhalten sich $P_K:P_{Na}$ etwa wie $1:0,01$, das bedeutet, daß der Kaliumgradient (K_i/K_a) weitgehend bestimmend ist. Auf der Höhe der Erregung kehrt sich das Verhältnis $P_K:P_{Na}$ um, das aktuelle E_M ist dann positiv, weil der Na-Gradient umgekehrt gerichtet ist. Unter dem Einfluß von Acetylcholin nehmen die Membranpermeabilitäten für K und Na meistens ungleichmäßig zu, so daß das Verhältnis von $P_K:P_{Na}$ sowohl größer (d. h. Hyperpolarisation) wie auch kleiner werden kann (d. h. Depolarisation). So kann sowohl eine Depolarisation oder Hyperpolarisation zustande kommen: ersteres ist

der Fall in der motorischen Endplatte (s. S. 94), den Ganglienzellen und an vielen glatten Muskeln. Bei diesen führt eine Depolarisation zu einer erhöhten Aktionspotentialfrequenz und damit Tonuserhöhung (Abb. 6). An den Schrittmacherzellen des Herzens dagegen bewirkt die vergleichbar stärkere Zunahme der Kaliumpermeabilität eine Abflachung der diastolischen Depolarisation, daraus folgt eine Abnahme der Schrittmacherfrequenz bzw. sogar ein völliger Stillstand (Abb. 7). Durch die Permeabilitätsänderung kann auch die Form von Aktionspotentialen mancher Organe erheblich verändert werden. In der Abb. 8 ist die Deformierung des Erregungsvorganges von Vorhofmuskulatur dargestellt. Diese extreme Verkürzung des Aktionspotentials ist wahrscheinlich die Ursache für die Hemmung der Kontraktionskraft (negativ inotroper Effekt) durch das Acetylcholin: die Zeitdauer der Erregung reicht nicht aus, um das kontraktile System völlig zu aktivieren. An anderen Zellen führt die durch Acetylcholin gesteigerte Permeabilität zu einem Calciumeinstrom, der seinerseits die spezifische Zellfunktion aktiviert: ein solcher Prozeß ist für Drüsenzellen (z. B. Speichelsekretion) und die Nebennierenmarkzellen (Adrenalinausschüttung) nachgewiesen. Zusammenfassend läßt sich feststellen: Die phänomenologisch sehr unterschiedlichen Acetylcholinwirkungen können auf einen Grundprozeß zurückgeführt werden. Er besteht in einer Zunahme der Membranpermeabilität für Ionen, sobald Acetylcholin sich mit dem in der Zellmembran lokalisierten Rezeptor verbindet.

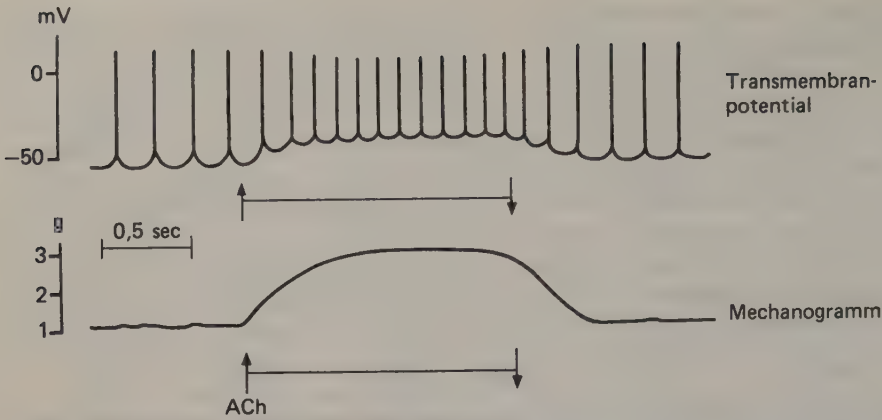


Abb. 6. Einwirkung von Acetylcholin auf das Transmembranpotential und die mechanische Spannungsentwicklung von glatter Muskulatur (schematisch). Acetylcholin vermindert das Membranpotential und steigert die Frequenz der Aktionspotentiale, gleichzeitig steigt die Muskelspannung an.

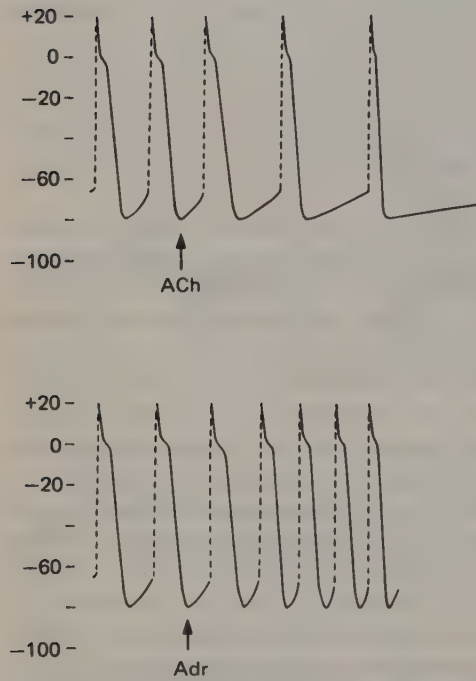


Abb. 7. Schematische Darstellung von Schrittmacherpotentialen des Herzens unter Einwirkung von Acetylcholin und Adrenalin. Acetylcholin (ACh) verlangsamt die diastolische Depolarisation und vermindert damit die Schlagfrequenz (negativ chronotrop), Adrenalin beschleunigt die diastolische Depolarisation und erhöht damit die Schlagfrequenz (positiv chronotrop).

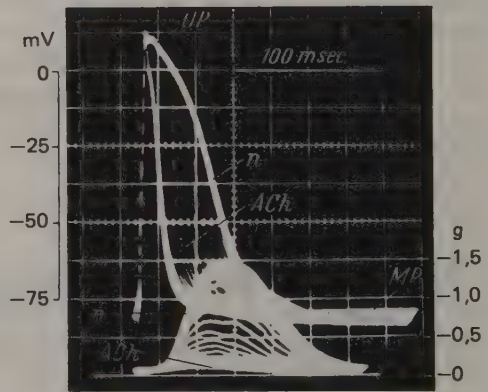
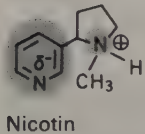
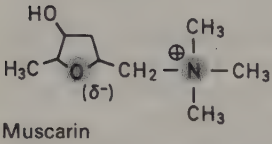
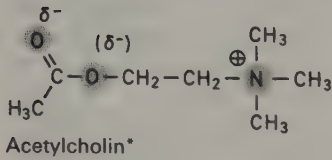


Abb. 8. Wirkung von Acetylcholin auf die Form des Aktionspotentials und die Kontraktionsamplitude des Meerschweinchenvorhofs. Die mit intrazellulären Mikroelektroden abgeleiteten Aktionspotentiale und die Kontraktionen werden fortlaufend registriert und übereinander projiziert aufgenommen. Oben: Aktionspotentiale mit der Eichung am linken Rand, unten: Kontraktionen mit der Eichung an rechten Rand. Die normalen Werte vor Zusatz von Acetylcholin sind mit n markiert, Zugabe von Acetylcholin (5×10^{-8} g/ml) verändert die Form der Aktionspotentiale und die Höhe der Kontraktionsamplitude bis zu einem Endwert, der mit ACh gekennzeichnet ist. Beachte: Das Aktionspotential wird stark verschmälert (Beschleunigung der Repolarisation), das Membranpotential (MP) wird etwas negativer, das Überschußpotential (ÜP) bleibt unverändert. Die schnelle Depolarisation ist gestrichelt retuschiert.

Acetylcholin enthält drei für die biologische Wirkung bedeutsame, räumlich getrennte Zentren: den positiv geladenen Stickstoff, den relativ negativ geladenen Carbonylsauerstoff (δ^-) und den Äthersauerstoff mit einer Teilladung (δ^-). Diese Verhältnisse erläutern die zugehörigen Formeln.



1-Methyl-2-[pyridyl-(3')]-pyrrolidin oder
3-[N-Methyl-pyrrolidyl-(2')]-pyridin

Obwohl Acetylcholin drei reaktive Stellen im Molekül besitzt, sind für die verschiedenen Wirkungen der Substanz jeweils nur zwei Zentren notwendig; denn die Acetylcholinrezeptoren reagieren zwar immer mit dem vierbindigen Stickstoff, aber darüber hinaus nur entweder mit dem „Äther“-Sauerstoff oder mit dem „Carbonyl“-Sauerstoff. Die Kombination quaternärer Stickstoff und „Äther“-Sauerstoff kommt im Muscarin in demselben Abstand wie im Acetylcholin vor, eine andere entsprechende Kombination findet sich im Nicotin.

Nach unseren heutigen Vorstellungen verläuft die Anlagerung eines geeigneten Pharmakon an den postganglionären Acetylcholinrezeptor komplizierter, als bisher angenommen wurde. Der Rezeptor besitzt zwei „aktive Zentren“: 1. das anionische Zentrum und 2. das esteratische Zentrum. Beide sind geladen (Abb. 9). Alle wirksamen Parasympathomimetika besitzen an ihrem als Kation funktionierenden Stickstoff Methylgruppen, die auf Grund von van der Waalschen Anlagerungskräften zur Bindungsfestigkeit an das anionische Zentrum beitragen. Ähnliches gilt für das esteratische Zen-

trum. An den δ^- -geladenen Sauerstoff müssen sich noch mindestens zwei Kohlenstoffatome anschließen, damit eine Substanz agonistische Wirkung besitzt. Sehr eindrucksvoll läßt sich dies z. B. am Muscarinmolekül demonstrieren: Muscarin ist ein sehr starker Agonist, der Verlust der ringständigen Methylgruppe führt aber zum Wirkungsverlust. Wird die esteratische Seitenkette zu lang, verzweigt oder aromatisch, dann kann eine Anlagerung nicht mehr stattfinden: Die Substanz hat ihre „intrinsic activity“ verloren, wirkt aber als Hemmstoff, da sie durch die Bindung an das anionische Zentrum den Rezeptor blockiert. Die Anlagerung eines Pharmakon an das anionische Zentrum bestimmt wahrscheinlich seine Affinität, die Reaktion mit dem esteratischen Zentrum seine „intrinsic activity“ (s. S. 242).

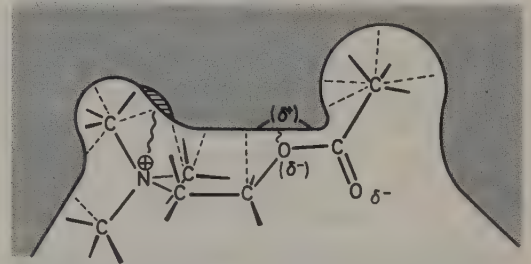


Abb. 9. Schematische Darstellung der Bindung eines Acetylcholinmoleküls an den postganglionären Acetylcholinrezeptor. Neben den elektrostatischen Anlagerungskräften (geschlängelte Linie) spielen sowohl am anionischen Zentrum (links) wie auch am esteratischen Zentrum (rechts) van der Waalsche Kräfte (gestrichelte Linien) eine Rolle.

Es gibt zwei Möglichkeiten, die postganglionären Wirkungen des Acetylcholin zu imitieren: a) durch Substanzen, die denselben Angriffspunkt haben wie Acetylcholin: direkte Parasympathomimetika. Praktisch bewähren sich aber nur Substanzen, die nicht oder nicht so schnell durch Cholinesterasen abgebaut werden wie Acetylcholin; b) durch Substanzen, die den Abbau des körpereigenen Acetylcholin durch die Cholinesterase hemmen: indirekte Parasympathomimetika oder Anticholinesterasen.

Direkte Parasympathomimetika

Acetylcholin ist eine stark polare Substanz, die ein positiv geladenes Stickstoffatom und zwei „elektronegative“ Sauerstoffatome hat. Für die Reaktion mit dem Rezeptor und der Cholinesterase (Abb. 9 u. 10) sind jeweils zwei reaktive Stellen im Acetylcholinmolekül notwendig; in den Formeln sind die aktiven Zentren des Acetyl-

* Näheres über tertiäre und quartäre Amine s. S. 259.

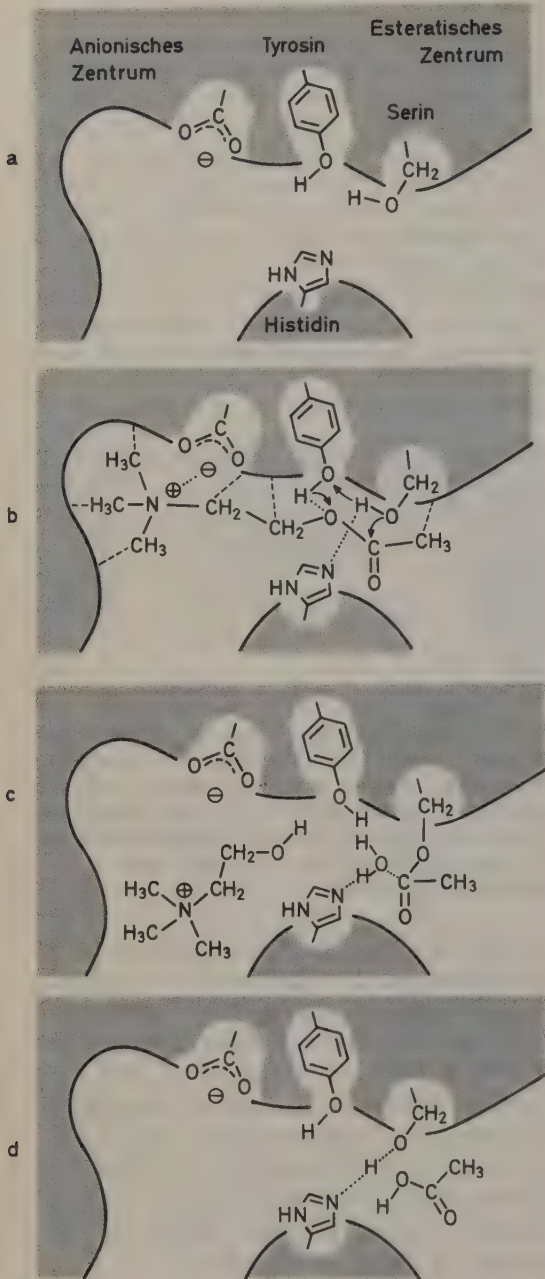


Abb. 10. Schematische Darstellung der Reaktion zwischen der Acetylcholinesterase und dem Substrat Acetylcholin. a) Aktive Stelle der Esterase mit anionischem und esteratischem Zentrum. Als funktionelle chemische Gruppen sind für das anionische Zentrum Carboxyl- oder Phosphatreste, für das esteratische Zentrum die Hydroxygruppen von Serin- und Tyrosinresten sowie ein Imidazolstickstoff (Histidin) wahrscheinlich gemacht worden. Die Anlagerung von Acetylcholin b) löst eine Elektronenverschiebung und dadurch eine Folge von Umlagerungsreaktionen aus, wodurch der Ester Acetylcholin hydrolytisch gespalten wird, es resultiert intermediär ein acetyliertes esteratisches Zentrum c). Cholin dissoziiert schneller von seiner Bindungsstelle als der Essigsäurerest, so daß die Deacetylierung zum geschwindigkeitsbegrenzenden Schritt wird.

Symbole: - - - = apolare Bindungskräfte (van der Waalssche Kräfte) bzw. Resonanz der Carboxylgruppe.
 ↷ = Umlagerungsreaktion
 ... = Elektrostatische Anziehung, Wasserstoffbrücke

gebaut werden können und dementsprechend länger wirksam sind als Acetylcholin.

Carbachol¹, das Carbaminoylcholin kann durch Cholinesterase nicht oder sehr langsam abgebaut werden. Nach subkutaner Injektion von 0,25 mg kommt es zu starken parasympathischen Wirkungen, wie Erhöhung der Sekretion von Schweiß, Speichel und Magensaft, Zunahme des Tonus von Darm und Blase, Anregung der Darmperistaltik, aber auch zu Bradykardie, Verschlechterung der Herzkontraktion, Erweiterung der Arteriolen und Hautgefäße. Trotzdem sinkt der Blutdruck wegen gegenregulatorischer Vorgänge nicht oder nur kurzfristig ab. Bei Einträufeln einer 1%igen Lösung in das Auge wird die Pupille verengt und bei Glaukom der Innendruck des Auges erniedrigt.

Pilocarpin ist ein Alkaloid aus den Blättern (Folia Jaborandi) von *Pilocarpus pennatifolius*, das spezifisch die postganglionären, parasympathischen Acetylcholinrezeptoren erregt. Es wirkt prinzipiell wie Carbachol; die Beeinträchtigung der Herzfunktion ist aber ausgeprägter. Damit verbietet sich eine allgemeine Anwendung von Pilocarpin, nur die lokale Applikation am Auge kann befürwortet werden.

¹ Doryl®

cholin und der direkten Parasympathomimetika hervorgehoben. Trotz der großen chemischen Unterschiede zwischen Acetylcholin, Pilocarpin, Arecolin und Muscarin treten die Ähnlichkeit und der Abstand der aktiven Zentren in den verschiedenen Molekülen doch wohl deutlich hervor. Auch wird verständlich, daß Substanzen, die keine Ester sind, nicht von der Cholinesterase ab-

Indikationen. Bei postoperativen oder durch Ganglienblocker erzeugten Atonien des Darmes und der Blase ist Carbachol oft wirksam. Auch bei supraventrikulärer paroxysmaler Tachykardie ist manchmal ein Erfolg zu erzielen. Pilocarpin ist, wie Carbachol, lokal am Auge bei Glaukom wirksam. Der Druck sinkt infolge der durch die Miosis bewirkten Erweiterung des Schlemmischen Kanals und der Fontanaschen Räume im Iriswinkel, also der Abflußwege für das Kammerwasser.

Anwendung. Carbachol wird meistens in Dosen von 0,25 mg subkutan, *nicht* intravenös gegeben. Die Dosis kann, wenn nötig, nach 30 bis 60 Minuten wiederholt werden. *Nur* bei paroxysmaler Tachykardie darf bei erfolgloser sonstiger Therapie 0,05 bis 0,1 mg *sehr* langsam intravenös ge-

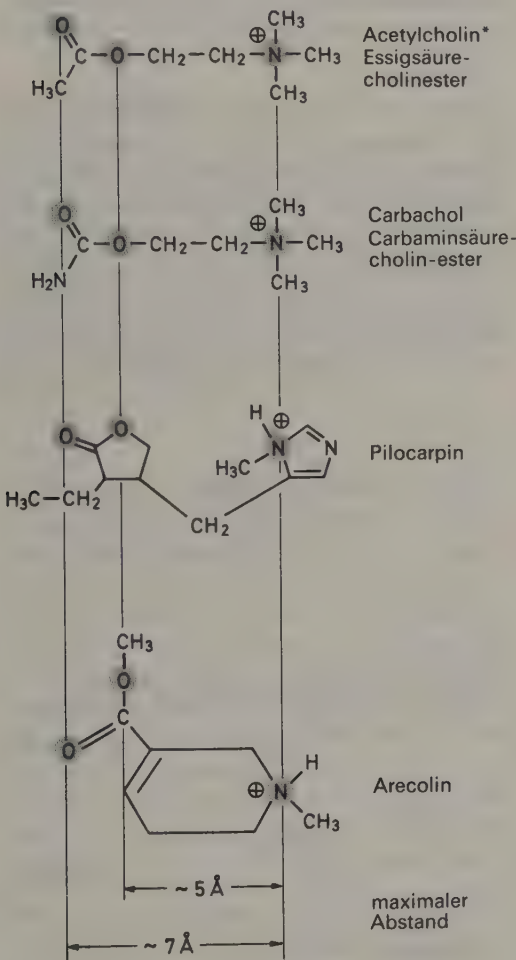
geben werden. Zur Erniedrigung des Innendruckes bei Glaukom wird eine Lösung von 1% in das Auge geträufelt, von Pilocarpinum hydrochloricum meistens eine 2%ige Lösung. Carbachol kann in geeigneten Fällen auch per os in Dosen von 1 bis 4 mg mehrmals täglich verabreicht werden.

Nebenwirkungen. Die Gefahr der zu starken Wirkung auf das Herz ist immer zu berücksichtigen. Außer Störungen der Herzfunktion kann es zu Schwitzen, Durchfällen, Nausea, Erbrechen und Akkommodationskrampf kommen. Alle Nebenwirkungen, aber auch die gewünschten Wirkungen, lassen sich durch intravenöse Injektion von 0,5 bis 1 mg oder mehr Atropin beseitigen.

Kontraindikation. Bei Herzinsuffizienz kann es zu Herzversagen, bei Asthma bronchiale zur Auslösung eines Anfalls (selbst bei Applikation am Auge) und bei Hyperthyreosen zum Auftreten von Vorhof- oder Kammerflimmern kommen. Pilocarpin ist als schweißtreibendes Mittel zu gefährlich.

Muscarin stammt aus dem Fliegenpilz (*Amanita muscaria*). Es hat zwar nicht für die Therapie, jedoch für die experimentelle Pharmakologie Bedeutung erlangt. Muscarin wirkt, ebenso wie Pilocarpin, nur an den postganglionären parasymphatischen Rezeptoren, während es an den cholinergen Ganglien und motorischen Endplatten keinen Effekt zeigt. Um die verschiedenen Acetylcholinwirkungen zu charakterisieren, nennt man deshalb die erste Art des Angriffs *muscarinartig*, während die Wirkung von Acetylcholin an Ganglien und Endplatten *nicotinartig* ist, weil der Effekt an diesen beiden Geweben mit Nicotin zu erzielen ist. Diese verschiedenen Angriffspunkte lassen sich auch durch drei verschiedene Arten von anticholinergen Substanzen differenzieren: Die muscarinartigen Wirkungen sind durch Atropin, die nicotinartigen am Ganglion durch Ganglienblocker, an der Endplatte durch d-Tubocurarin aufzuheben.

Arecolin, ein Alkaloid aus der Betelnuß, der Frucht von *Areca Catechu*, besitzt muscarinartige und nicotinartige Wirkungen. Diese Nüsse sind in Südostasien als Genußmittel weit verbreitet. Im Gegensatz zu den quartären Parasympathomimetika dringt die tertiäre Substanz Arecolin gut in das Zentralnervensystem ein (s. S. 259). Ihr



* Näheres über tertiäre und quartäre Amine s. S. 259.

pK_a -Wert liegt bei 7,8, so daß in vivo immer ein Teil der Substanz als freie Base vorliegt. Das Wirkungsbild von Arecolin enthält somit auch immer zentralnervöse Anteile.

**Indirekte Parasympathomimetika
(Anticholinesterasen)**

Die Cholinesterasehemmstoffe vermindern die *Abbaugeschwindigkeit* von Acetylcholin, weil sie, abhängig von ihrer Konzentration, einen mehr oder minder großen Teil der Cholinesterasemoleküle blockieren. Da von den Nervenendigungen des vegetativen Systems ständig Acetylcholin freigesetzt wird (hierdurch wird der parasympathische Tonus gewährleistet), herrscht an dieser Stelle eine bestimmte Acetylcholinkonzentration, die bedingt wird durch die pro Zeiteinheit freigesetzte und durch die Cholinesterase abgebaute Menge Acetylcholin. Dieses Gleichgewicht wird durch Cholinesterasehemmstoffe gestört, die aktuelle Acetylcholinkonzentration steigt an, und damit nimmt der *Tonus des Parasympathikus* zu. Derselbe Mechanismus gilt auch für andere cholinerge Synapsen (s. z. B. die „motorische Endplatte“).

Die Anticholinesterasen lassen sich in zwei verschiedene chemische Gruppen unterteilen: 1. *vierbindige Stickstoffverbindungen*, die dem Acetylcholin verwandt sind. Zu dieser Gruppe gehören das Alkaloid Physostigmin und die Synthetika Neostigmin und Pyridostigmin, sie enthalten den Carbaminsäurerest. Die Ähnlichkeit der aktiven Zentren in diesen Molekülen mit denen von Acetylcholin macht es verständlich, daß diese Substanzen mit der Cholinesterase reagieren.

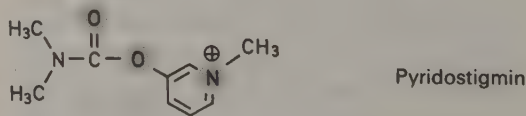
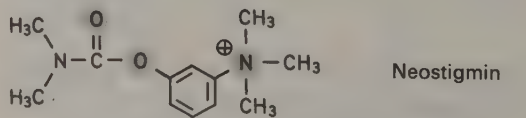
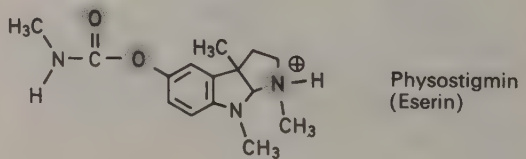
Die primäre Anlagerung erfolgt zwischen dem kationischen Stickstoff und dem anionischen Zentrum, danach wird das esteratische Zentrum carbamyliert. Das Enzym ist damit blockiert, denn die Decarbamylierung erfolgt wesentlich langsamer als die Deacetylierung, die bei der Acetylcholin-Spaltung durchlaufen werden muß.

Neostigmin hat nicht nur eine große Affinität zur Esterase, sondern in geringerem Maße auch zu den Acetylcholinrezeptoren. Unter bestimmten experimentellen Bedingungen läßt sich eine acetylcholinartige, direkte Wirkung des Neostigmin nachweisen.

2. *Phosphorsäureester*, die zu dem esteratischen Zentrum der Cholinesterase eine sehr hohe Affinität besitzen. Sie spielen in der Therapie keine Rolle, finden aber ausgedehnte Verwendung als Insektizide (s. S. 205) und besitzen toxikologisches Interesse.

Physostigmin (auch Eserin genannt) ist ein Alkaloid aus den Samen (Kalabarbohne) von *Physostigma venenosum*. Die Zufuhr von 0,5 bis 1,0 mg Physostigminsalicylat ruft dieselben Symptome hervor wie eine Acetylcholininfusion bzw. eine Pilocarpininjektion. Weil die Hemmung der Herzfunktion und die Erregung des Darmes relativ stark ausgeprägt sind, soll Physostigmin nicht als Medikament benutzt werden, um so mehr als besser verträgliche Substanzen, wie Neostigmin und Pyridostigmin vorhanden sind. Dagegen eignet es sich zur lokalen Anwendung am Auge bei Glaukom in 0,25 bis 0,5%iger Lösung.

Neostigmin¹. Eine größere Anzahl von physostigminanalogen Substanzen ist hergestellt und untersucht worden. Darunter befinden sich Verbindungen, wie Neostigmin und Pyridostigmin, die für die allgemeine Therapie vorteilhafter sind als das Alkaloid; das Verhältnis zwischen den gewünschten Wirkungen (Erregung des Darmes oder der motorischen Endplatte) und unerwünschten Wirkungen (Hemmung der Herz-



Cholinesterasehemmstoffe

¹ Prostigmin®

funktionen) ist bei den synthetischen Pharmaka günstiger als bei der nativen Ausgangssubstanz. Bei Darm- oder Blasenatonie wird Neostigminmethylsulfat 0,5 bis 1,0 mg intramuskulär oder Neostigminbromid 7,5 bis 30 mg per os gegeben. Bei der Myasthenia gravis (s. „motorische Endplatte“, S. 94) muß die orale Zufuhr sehr individuell erfolgen, die dabei auftretenden parasympathischen Erregungen sind unerwünscht und können durch gleichzeitige Atropingabe gemildert werden. Die *Nebenwirkungen* und die Therapie der Vergiftung entsprechen denen von Pilocarpin.

Pyridostigmin¹ wirkt im wesentlichen wie Neostigmin, der Effekt tritt aber langsamer ein und hält viel länger an, eine ähnlich wirksame Verbindung ist Edrophonium². Sie wirkt besonders kurz.

Parasympatholytika

Die cholinerge Übertragung läßt sich, je nach der Lokalisation, durch verschiedene Substanzen blockieren: a) in den Ganglien durch Ganglienblocker; b) an den motorischen Endplatten durch Substanzen der Curare-Gruppe; c) an den peripheren parasympathischen Endigungen durch die Atropingruppe (Parasympatholytika), die im folgenden besprochen werden soll.

Atropin

Atropin ist ein Alkaloid, das aus zahlreichen Solanaceenarten gewonnen wird, vor allem aus *Atropa belladonna* (Tollkirsche), aus *Hyoscyamus niger* (Bilsenkraut) und aus *Datura stramonium* (Stechapfel). Das nativ in der Pflanze vorkommende Alkaloid ist l-Hyoscyamin, das bei der Aufbereitung zu (\pm)-Hyoscyamin = Atropin fäzernisiert wird. In den genannten Pflanzen kommt in wechselnden Mengen noch das chemisch verwandte und auch in mancher Beziehung dem Atropin ähnlich wirkende Scopolamin (Hyoscin) vor. Atropin ist ein Ester des Tropins und der Tropasäure.

Wirkungsmechanismus. Atropin hemmt die Wirkung des am parasympathischen Nervenende

freigesetzten oder injizierten Acetylcholin auf das Erfolgsorgan durch Konkurrenz am Rezeptor (Abb. 3, 5). Es besitzt wie Acetylcholin eine hohe Affinität zum Rezeptor, ohne selbst den Rezeptor zu erregen, es zeigt also in diesem Sinne keine Wirksamkeit („intrinsic activity“, s. S. 242). Ebenso wird an diesen Erfolgsorganen, das heißt glatten Muskeln, Drüsen, Herz, die Wirkung von anderen Parasympathomimetika aufgehoben oder vermindert. Die Acetylcholinfreisetzung wird nicht beeinträchtigt. Cholinerge Übertragungen in Ganglien und motorischen Endplatten werden durch Atropin in den üblichen Dosen nicht gehemmt, sondern allenfalls in toxischen Konzentrationen.

Wirkung. Entsprechend dem Wirkungsmechanismus werden alle muscarinartigen Acetylcholinwirkungen abgeschwächt. Das Ausmaß dieser Hemmung ist aber nicht an allen Organen gleich.

Drüsen. Meistens ist als erste Wirkung die Hemmung der Speichel- und Schweißsekretion zu registrieren. Auch die Schleimsekretion in Nase, Rachen und Bronchien wird reduziert. Die Magensekretion wird erst nach hohen Dosen (mindestens 1 mg) vermindert, die Säurekonzentration kann aber sogar erhöht werden. Die Pankreassekretion kann abnehmen.

Auge. Nach größeren Dosen wird die Akkommodation durch Lähmung des Musculus ciliaris aufgehoben. Infolge der gleichzeitig oder etwas später eintretenden Lähmung des Musculus sphincter pupillae wird die Pupille erweitert. Dadurch kommt es zu einer Photophobie und bei Glaukom-Patienten (nicht bei Normalen) zu einer gefährlichen Erhöhung des Augeninnendruckes, weil der Kammerwasserabfluß durch den Schlemmschen Kanal verlegt wird. Diese Erscheinungen sind nach Gaben per os zu beobachten; sie sind aber besonders ausgesprochen nach lokaler Applikation von ca. 0,5 bis 1 mg in den Bindehautsack. Die Akkommodationsstörung hält einige Tage an; die Pupille kann noch eine Woche erweitert sein.

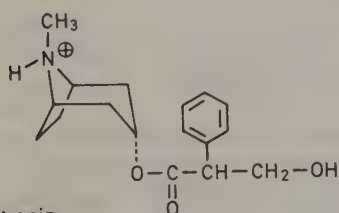
Kreislauf. Durch die Ausschaltung des Herzvagus, für die allerdings Dosen von 1 bis 2 mg subkutan oder intravenös notwendig sind, kann es zu einer Steigerung der Herzfrequenz auf ca. 150 pro Minute kommen. Früher wurde eine Koronararterienerweiterung angenommen. Sie wäre im Falle einer Ko-

¹ Mestinon®

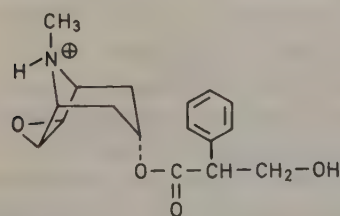
² Tensilon® = Äthyl-(3-hydroxyphenyl)-dimethylammoniumchlorid

ronarsklerose wegen der starken Belastung des Herzens durch die Frequenzsteigerung ohnehin nicht ausnutzbar. Ob die nach großen Dosen zu beobachtende Erweiterung der Hautgefäße durch eine leichte ganglienblockierende Wirkung oder einen zentralnervösen Effekt erklärt werden kann, ist nicht sicher.

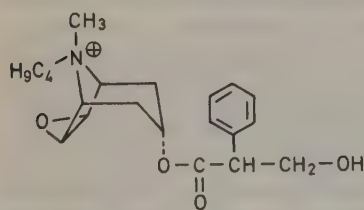
Glatte Muskulatur. Der Tonus des Magen-Darm-Kanals und der Gallenwege wird schon früher vermindert als die Motilität; dies gilt besonders für spastische Zustände. Der Tonus der Harnblasenmuskulatur sinkt ab. Die Wirkungen am Ureter sind nur gering. Spasmen der Bronchialmuskulatur können durch Atropin beseitigt wer-



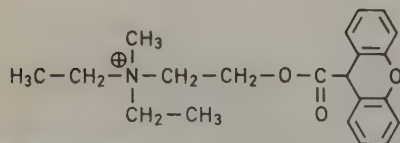
Atropin
Tropasäure-tropinester



Scopolamin (Hyoscin)
Tropasäure-scopinester



N-n-Butyl-scopolamin¹



Methanthelin²

¹ Buscopan® ² Banthin®, Vagantin®

den, wenn sie cholinergischer Natur sind. Das ist bei Asthma bronchiale nur teilweise der Fall. Deshalb ist Atropin bei dieser Erkrankung nicht sicher wirksam.

Die Wirkungen auf das Zentralnervensystem werden bei den Anti-Parkinson-Mitteln und bei der Atropinvergiftung besprochen. Die antiemetische Wirkung, die zentral bedingt ist, wird durch Scopolamin übertroffen (s. bei den „Antiemetika“, S.133).

Aufnahme und Ausscheidung. Atropin wird nach Gaben per os gut resorbiert. Aber auch vom Bindehautsack aus kann es über Tränenkanal und Nasenschleimhaut zu resorptiven Vergiftungen kommen. In das Zentralnervensystem dringt Atropin nur schlecht ein (vergleiche dazu Scopolamin S.13). Der größte Teil des Alkaloids wird im Körper, vorwiegend in der Leber, abgebaut, ein kleiner Teil im Harn ausgeschieden. Während Atropin schnell aus dem Blut verschwindet, bleibt es am Wirkungsort lange gebunden.

Indikationen von Atropin. Zur Lösung von Spasmen im Gebiet des Magen-Darm-Kanals, der Gallen- und Harnwege sind immer Dosen notwendig, die unangenehme Nebenwirkungen auf Speichelsekretion, Auge und Herzfrequenz haben. Zur Behandlung der Hyperazidität des Magens ist Atropin meistens ungeeignet; zur Therapie des Pylorospasmus der Neugeborenen ist Methylatropin (s. unten) vorzuziehen. Gut wirksam ist Atropin (in großen Dosen 1 bis 2 mg) zur Ausschaltung des Herzvagus bei Hirndruck, Elektroschock, für Operationen im Mundbodenbereich bei Barbituratnarkose und bei anderen Karotissinus- und Vagusreizerscheinungen. Mittlere Dosen (0,5 bis 1 mg) sind ausreichend, um die Sekretion der Drüsen in den Schleimhäuten zu hemmen. Dies ist wichtig zur Narkosevorbereitung (s. S. 142), ferner läßt sich durch Atropin die profuse Sekretion bei einer Rhinitis vasomotorica unterbrechen. Die mittlere Dosis genügt ebenfalls, um die Morphinnebenwirkungen auf den Gastrointestinaltrakt und das Brechzentrum zu unterdrücken. Atropin in hohen Dosen (0,08 bis 0,4 mg/kg) ist ein notwendiges Antidot bei Vergiftungen mit Cholinesterasehemmstoffen vom Phosphorsäureester-Typ. Ferner wird es benutzt, um die vegetativen Nebenwirkungen bei der

Therapie der Myasthenia gravis mit indirekten Parasympathomimetika zu vermindern.

Lokal am Auge ist Atropin wegen seiner lang anhaltenden Wirkung dem kürzer wirkenden Homatropin dann vorzuziehen, wenn eine Mydriasis bei Iritis, Irisprolaps usw. gewünscht wird.

Kontraindikation. Atropin und ähnlich wirkende Substanzen dürfen bei Glaukom oder Glaukomverdacht sowie bei Prostatahypertrophie nicht gegeben werden. Auch bei Koronarsklerose könnten herzfrequenzsteigernde Dosen unter Umständen gefährlich sein.

Atropinvergiftung

Nach dem Genuß von Tollkirschen oder nach versehentlicher oraler Einnahme von atropinhaltigen Augentropfen oder auch nach dem Mißbrauch von Asthmapulvern kommt es zu Vergiftungen, die hochdramatisch verlaufen können. Die Prognose ist jedoch fast immer gut, da selbst 100- bis 200fache therapeutische Dosen nicht den Tod zur Folge haben müssen (beachte die große therapeutische Breite!). Charakteristische Symptome sind Rötung der Haut, Trockenheit im Mund, Akkommodationsstörungen, Mydriasis und eine Tachykardie. Nach größeren Dosen treten psychische Alterationen auf, wie Verwirrtheits- oder psychotische, besonders auch maniakalische Zustände und Halluzinationen. Auf dieses Stadium folgt unter Umständen eine lang anhaltende tiefe Bewußtlosigkeit. Die Körpertemperatur kann als Folge der verminderten Schweißsekretion erhöht sein. Deshalb ist die Vergiftung mit einer Infektionskrankheit zu verwechseln. Der Blutdruck wird meist wenig verändert. Das Leben des Vergifteten wird durch eine zentrale Atemlähmung bedroht. Die Therapie der Vergiftung besteht in temperatursenkenden Maßnahmen, künstlicher Atmung bei Atemstörungen und intravenösen Hexobarbital¹-Injektionen bei Erregungszuständen (aber nur in möglichst kleinen Dosen!). Die Zufuhr von Physostigmin, das in das Zentralnervensystem einzudringen vermag, vermindert die Vergiftungssymptome.

Scopolamin (Hyoscin)

Scopolamin wird aus verschiedenen Solanaceenarten gewonnen, die zum Teil gleichzeitig Atro-

pin enthalten. Es ist als Ester des Scopin und der Tropasäure dem Atropin chemisch nahe verwandt (s. Formeln). Wie beim Atropin ist auch vom Scopolamin nur die linksdrehende Form biologisch wirksam. Scopolamin wirkt auf die vegetativen Organe *qualitativ* genau wie *Atropin*. Quantitativ sind die Unterschiede zum Teil beträchtlich. Während die Wirkungen auf das Auge und die Speichelsekretion sogar stärker sind als nach gleichen Dosen von Atropin, hat Scopolamin auf die Herzfrequenz meist nur eine schwache Wirkung, ebenso auf die Funktionen der Bauchorgane. **Am Zentralnervensystem stehen im Gegensatz zu Atropin die dämpfenden Wirkungen im Vordergrund** (s. S. 102, 132, 133).

Scopolaminvergiftung. Auch hier herrschen im Gegensatz zur Atropinvergiftung die zentraldämpfenden Symptome vor. Scopolamin (pK_a 7,8) dringt leichter als Atropin (pK_a 10) in das Gehirn ein, weil ein höherer Anteil als lipidlösliche Base vorliegt (siehe dazu S. 259). Nach größeren Dosen kommt es zu einem tiefen Koma. Die Erscheinungen am Auge gleichen denen nach Atropin. Die Haut ist zwar trocken, aber meist mehr zyanotisch als gerötet, weil das Atemzentrum gehemmt wird.

Homatropin

Wegen der langen Wirkungsdauer des Atropin auf Pupille und Akkommodation wurden Substanzen mit kürzerer Wirkungsdauer zur diagnostischen Pupillenerweiterung hergestellt. Für diesen Zweck wird häufig Homatropin verwendet. Es handelt sich wie bei Atropin um einen Tropinester, jedoch ist die Tropasäure durch Mandelsäure ersetzt worden. Nach Einträufeln der 2%igen Lösung von Homatropinum hydrobromicum wird die Pupille meist nur 12 bis 24 Stunden erweitert und die Akkommodation weniger gestört als nach Atropin.

Spasmolytika mit atropinartigen Wirkungen

Um Spasmen glattemuskuliger Organe besser behandeln zu können, hat man sich seit langem wegen der zahlreichen „parasympatholytischen Nebenwirkungen“ einer Atropinbehandlung bemüht, Substanzen mit stärkerer Affinität zum Magen-Darm-Kanal und zu den ableitenden Galle- und Harnwegen herzustellen. Die Erfolge sind bisher nicht sehr befriedigend, weil sich auch

¹ Evipan-Na®

hier bei spasmolytisch wirksamen Dosen Nebenwirkungen an anderen Organen nicht vermeiden lassen. Bei den Substanzen dieser Gruppe handelt es sich um Parasympatholytika mit vorwiegender Wirkung auf den Gastrointestinaltrakt und verminderter Affinität zu den Drüsen, dem Herzen und dem Zentralnervensystem; auf Grund ihrer chemischen Struktur besitzen sie aber gewisse ganglienblockierende Effekte.

Methylatropin¹. Wegen seiner noch geringeren zentralen Wirkungen hat dieses Mittel das Atropin bei der erfolgreichen Behandlung des Pylorospasmus der Neugeborenen, deren Bluthirnschranke noch unreif ist, weitgehend verdrängt. Die Dosierung für einen Säugling liegt im Bereich von etwa 0,1 mg (1 bis 4 Tropfen einer 1- bis 4promilligen alkoholischen Lösung). Zur Vermeidung bzw. frühzeitigen Erkennung von Vergiftungen sind Temperaturkontrollen notwendig.

Methanthelin², **Methylscopolamin**³ und **n-Butylscopolamin**⁴ wirken im Magen-Darm-Kanal lokal motilitätsvermindernd. Sie besitzen als quaternäre Ammoniumverbindungen, deren enterale Resorption quantitativ unsicher ist, eine gewisse ganglienblockierende und eine atropinartige Wirkung, besonders im Gebiet des Vagus. Bei pharmakologisch wirksamen Dosen ist deshalb mit atropinartigen Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kontraindikationen sind dieselben wie bei Atropin.

Adrenerge Substanzen, Sympathomimetika

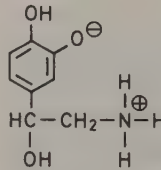
Adrenerge Substanzen haben ähnliche Wirkungen wie das aus dem Nebennierenmark freigesetzte Adrenalin oder das an den sympathischen Nervenendigungen und unter Umständen gleichfalls aus dem Nebennierenmark abgegebene Noradrenalin.

Adrenalin und Noradrenalin

Diese beiden Substanzen, die Brenzkatechinamine oder auch nach dem Englischen „Katecholamine“ genannt werden, haben zwar im wesent-

lichen dieselben Wirkungen, unterscheiden sich aber doch in mancher Hinsicht. Die physiologisch vorkommenden und wirksamen Formen sind die (—)Isomeren, während die (+)Formen praktisch unwirksam sind. Auch Dopamin gehört zu den im Körper vorkommenden Katecholaminen (s. darüber S.18 und 102).

Die Katecholamine und auch verwandte Substanzen besitzen chemische Gruppen, die bei verschiedenen pH-Werten ihre Ladung verändern können. So liegt Noradrenalin bei physiologischem pH in folgender Form vor:



Der dreibindige Stickstoff lagert ein Proton an und ist daher positiv geladen, während die m-Hydroxylgruppe dissoziiert. Entsprechendes gilt für die Noradrenalin-Verwandten. Diese chemischen Charakteristika ermöglichen die eigentliche Reaktion des Noradrenalin mit dem entsprechenden Rezeptor im Gewebe, wie es schematisch in der Abb. 11 dargestellt ist.

Herzwirkungen von Adrenalin

Adrenalin erhöht am Herzen die Kontraktionsamplitude, die Verkürzungsgeschwindigkeit und die Frequenz. Infolgedessen wird das Minutenvolumen gesteigert. Es handelt sich um eine direkte Beeinflussung, denn Adrenalin wirkt auch am isolierten Organ in diesem Sinne (Abb. 12). Die Frequenzerhöhung wird, wenn der mittlere Blutdruck nur wenig steigt, kaum reflektorisch vermindert, aber sie wird nach größerer Blutdrucksteigerung auf dem Wege über die Pressorezeptoren abgemildert. Sie ist deshalb nach Atropinvorbehandlung (Ausschaltung des Herzvagus) entsprechend verstärkt.

Der Einfluß auf die *nomotope Reizbildung* im Sinusknoten äußert sich bei stillstehendem Herzen im Wiederbeginn der Kontraktionen und beim schlagenden Herzen in der Frequenzerhöhung. Während Acetylcholin die Steilheit der diastolischen Depolarisation vermindert, hat Adrenalin gerade den gegenteiligen Effekt: die

¹ Eumydrin®

³ Holopon®

² Banthin®, Vagantin®

⁴ Buscopan®

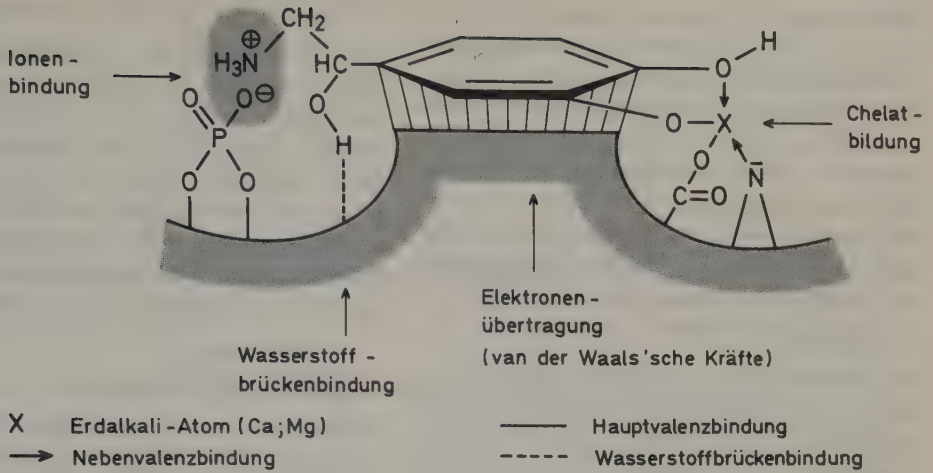


Abb. 11. Schema eines Modells des hypothetischen Noradrenalinrezeptors und der Bindung eines Noradrenalinmoleküls.

Steilheit der Depolarisation nimmt zu und damit die Schlagfrequenz (Abb. 7). Außerdem wird nach größeren Dosen und bei empfindlichen, insbesondere bei geschädigten Herzen auch die heterotope Reizbildung erhöht, so daß *Extrasystolen* und unter ungünstigen Bedingungen wie O₂-Mangel, Hypercalciämie, Hypokaliämie, Zyklopropannarkose etc. *Kammerflimmern* auftreten können. Zu diesen ungünstigen Effekten trägt auch in hohem Maße die durch Adrenalin bewirkte Erhöhung des O₂-Verbrauches bei, der bei höheren Dosen trotz der durch Adrenalin er-

zeugten Erweiterung der Koronargefäße zu einem O₂-Mangel führen kann. So können bei bestehender Koronarsklerose Angina-pectoris-Anfälle oder auch Kammerflimmern ausgelöst werden.

Gefäßwirkungen von Adrenalin

Die Steigerung des Herzminutenvolumens nach intravenöser Zufuhr von 0,02 bis 0,03 mg Adrenalin erhöht beim kreislaufgesunden Menschen den systolischen, aber meist nicht den diastolischen Blutdruck. Erst höhere Dosen lassen beide

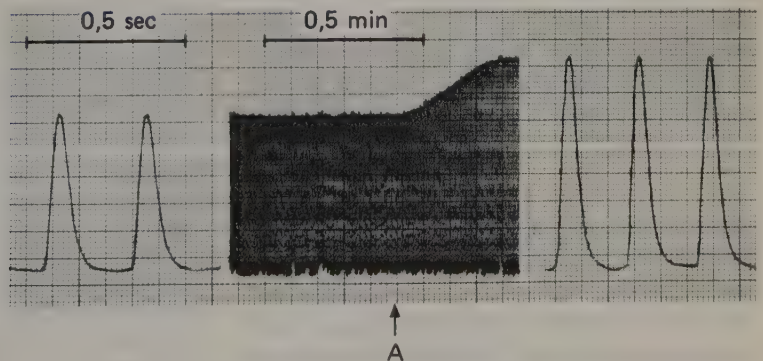


Abb. 12. Wirkung von Adrenalin auf Kontraktionsamplitude und Frequenz des isolierten Meerschweinchenvorhofs. Isometrische Registrierung mittels eines Dehnungsmeßstreifens auf einem Direktschreiber. Nach Zusatz von Adrenalin (2×10^{-8} g/ml) nehmen die Kontraktionsstärke und die spontane Schlagfrequenz zu. Beachte die zwei verschiedenen Registrierungsgeschwindigkeiten.

Größen ansteigen. Dies ist folgendermaßen zu erklären: Kleine, fast noch im physiologischen Bereich liegende Dosen verengern zwar manche Gefäße (Haut und Splanchnikusbereich), erweitern dafür andere, wie in der Herz- und Skelettmuskulatur. Durch diese Wirkung wird der *periphere Widerstand* gesenkt bzw. nicht vermehrt. Nach großen Adrenalin Dosen kommt es infolge einer Kontraktion aller Gefäße zu einer peripheren Widerstandserhöhung und damit auch zur Steigerung des diastolischen Druckes.

Die Nierendurchblutung sinkt nach Adrenalin ab. Nach kleinen Dosen wird trotzdem das Glomerulusfiltrat nicht verringert, weil die Vaso-
konstriktion vor allem das Vas afferens betrifft. Erst große Dosen führen durch Verengung auch des Vas efferens zu einer Verminderung der Filtratmenge. Die Gefäße des Gehirns werden nur wenig durch Adrenalin beeinflusst, so daß es nur bei Blutdrucksteigerungen druckpassiv zu einer Erhöhung der Hirndurchblutung kommt.

Der direkte Einfluß auf *Kapillaren der Haut* zeigt sich nach intrakutaner Injektion von einigen Mikrogramm Adrenalin durch stärkste Vasokonstriktion im Gebiet der Injektionsstelle. Dabei wird auch die Gefäßpermeabilität vermindert. Adrenalinlösungen, in entsprechender Verdünnung auf Schleimhäute appliziert, vermögen diese zum Anschwellen zu bringen.

Wirkungen auf andere glatte Muskeln

Die *Bronchialmuskeln* werden durch Adrenalin erschlafft, besonders wenn sie vorher kontrahiert waren. Die Erschlaffung von Darmmuskulatur und Antrum pylori ist nur gering, desgleichen die kontrahierende Wirkung auf die Sphinkteren von Kardia, Pylorus, Darm und Blase. Die Wirkungen auf den Uterus sind ungleichmäßig.

Die *Pupillen* werden durch Kontraktion des Musculus dilatator pupillae erweitert. Praktisch geschieht dies erst nach höheren Dosen von Adrenalin bei intravenöser Zufuhr oder bei subkonjunktivaler Injektion. Beim Normalen ist eine Mydriasis nicht durch Einträufeln in den Konjunktivalsack zu erreichen, sondern nur bei besonders empfindlichen Patienten, zum Beispiel nach Ausschaltung des Ganglion cervicale sup., bei Thyreotoxikose und Diabetes mellitus.

Wirkung auf das Zentralnervensystem

Da Adrenalin kaum in wesentlichen Mengen die Bluthirnschranke passieren kann, ist es nicht sicher, ob die nach größeren Dosen auftretenden zentralen Symptome wie Angstzustände und Schwächegefühl auf einem zentralen Angriff beruhen oder nur sekundär eine Folge der peripheren kardiovaskulären Wirkungen sind. Immerhin haben einige adrenalinverwandte Stoffe wie Amphetamin¹ einen starken zentralen Effekt.

Stoffwechselwirkungen

Adrenalin steigert durch direkte Wirkung auf die Zellen den Sauerstoffverbrauch aller Organe. der Grundumsatz wird erhöht. Dabei sind folgende chemische Vorgänge aufgeklärt worden: Adrenalin fördert in vielen Geweben die Umwandlung von Adenosin triphosphat in Adenosin-3', 5'-monophosphat, ein zyklisches Nukleotid. Noradrenalin wirkt schwächer, Isoproterenol stärker als Adrenalin. (Über analoge Wirkungen von Glucagon s.S. 175). Für die Umwandlung benötigt das zyklisierende Ferment (Adenylzyklase) noch Magnesium. Von diesem zyklischen Adenosinmonophosphat hängt die Bildung einer aktiven Phosphorylase ab, die ihrerseits für die Glykogenolyse notwendig ist (Abb. 13). Analoge Reaktionen liegen einer lipolytischen Wirkung von Adrenalin zugrunde: 3', 5'-AMP aktiviert in diesem Fall eine Lipase. Durch den Zyklase-aktivierenden Effekt steigt im Blut der Gehalt an Glucose und an freien Fettsäuren an. Die Zyk-
lasen sind organspezifisch (Isoenzyme), sie können unterschiedlich auf Pharmaka ansprechen. Es hat sich gezeigt, daß Zyk-
lasen bzw. zyklisches 3', 5'-AMP in allen Zellen vorkommen. Dieses Nukleotid spielt bei zahlreichen biologischen Prozessen eine Rolle als intrazelluläre Überträgersubstanz („second messenger“), die einem Hormon oder Pharmakon nachgeordnet auf molekularer Ebene eine Vermittlerrolle spielt.

Die akuten Wirkungen von Katecholaminen auf Herz und glatte Muskeln sind primär keine Folge der soeben beschriebenen biochemischen Reaktionen, sondern Membraneffekte. Die Steigerung der Glykogenolyse setzt am Herzen jedoch sehr schnell ein und trägt zur Energiebereitstellung bei.

¹ Benzedrin®, Elastonon®

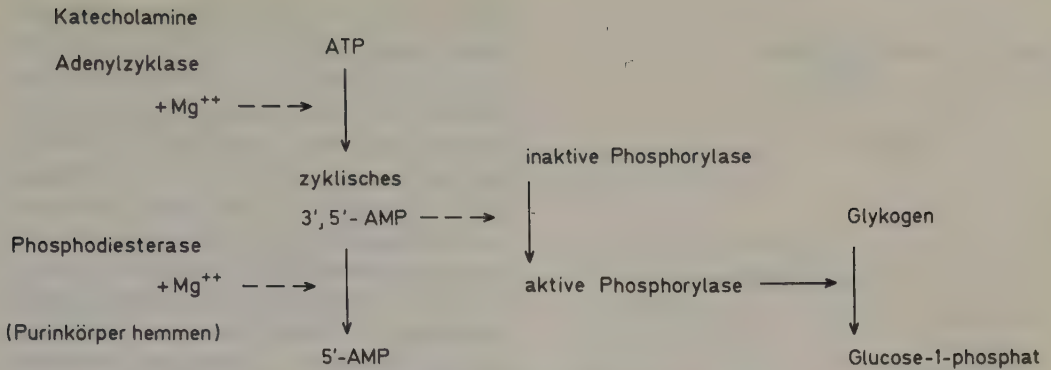


Abb. 13. Einfluß von Katecholaminen auf den Kohlenhydratstoffwechsel.

Noradrenalin wirkt im allgemeinen ähnlich wie Adrenalin. Es erhöht im Gegensatz zu Adrenalin außer dem systolischen auch schon in kleinen und mittleren Dosen den diastolischen Blutdruck. Diese Art der *Blutdruckwirkung* ist durch eine fast allgemeine Verengung der Gefäße, auch der Muskelgefäße und die dadurch bedingte Widerstandserhöhung zu erklären. Die Koronargefäße werden nach Noradrenalin nicht verengt. *Herzfrequenz* und Herzminutenvolumen werden nicht erhöht, eventuell etwas gesenkt. Die Herzfrequenz wird nur deshalb nicht gesteigert, weil die Pressorezeptoren durch die Blutdruckerhöhung zur Gegenregulation über den Vagus angeregt werden. Infolgedessen steigert Noradrenalin nach Atropinvorbehandlung die Herzfrequenz genauso wie Adrenalin.

In analoger Weise wie an den Muskelgefäßen ist die *erschlassende* Wirkung auf glatte Muskeln nach Noradrenalin zum Teil wesentlich geringer als nach Adrenalin, so an den Bronchien und am Darm. Aber auch die *muskelkontrahierenden* Wirkungen sind an einigen Organen weniger ausgeprägt als nach Adrenalin, zum Beispiel an den Hautgefäßen, an den Schleimhäuten, an der Niere und auch am Dilator pupillae. Die *Blutgefäße des Gehirns* werden im Gegensatz zu Adrenalin nach Noradrenalin verengt, so daß bei gleichzeitig gesteigertem Blutdruck die Hirndurchblutung gleichbleibt. Die Wirkungen auf den *Sauerstoffverbrauch* und auch auf den Blutzucker sind nach Noradrenalin sehr gering.

Verteilung der Katecholamine

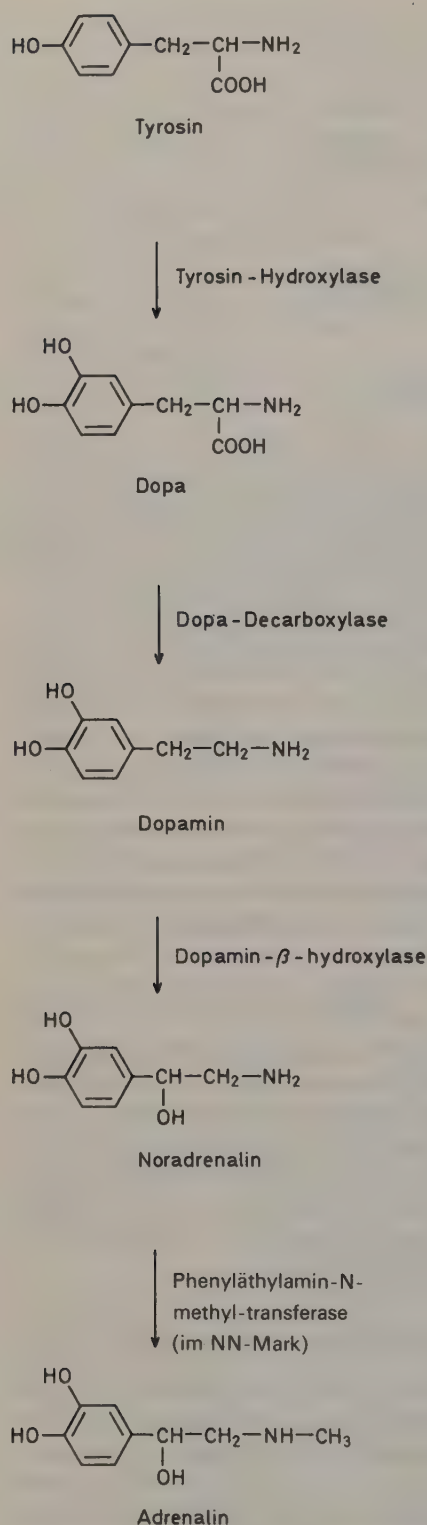
Adrenalin findet sich außer im Nebennierenmark noch verstreut in chromaffinen Zellen in ver-

schiedenen Geweben. Noradrenalin läßt sich nicht nur aus sympathischen Nerven und Ganglien, sondern auch aus Nebennierenmark und aus den vegetativen Zentren des Hirnstammes, insbesondere dem Hypothalamus gewinnen.

Durch fraktioniertes Zentrifugieren und elektronenmikroskopische Untersuchungen hat sich zeigen lassen, daß die Katecholamine in hoher Konzentration an Adenosintriphosphat und einen Eiweißkörper gebunden in Zellgranula und Synaptosomen enthalten sind, die sich von Zellkernen, Mikrosomen und Mitochondrien abtrennen lassen. Diese granulären Strukturen werden nicht nur im Nebennierenmark, sondern auch in peripheren sympathischen Nervenfasern und im Gehirn gefunden. Das gespeicherte Noradrenalin befindet sich in den sympathischen Nervenendigungen, Adrenalin vorwiegend in den chromaffinen Zellen. Bei dem Erregungsvorgang werden diese Katecholamine durch Exozytose aus ihren vesikulären Speichern freigesetzt. Dopamin ist in extrapyramidalen Hirnabschnitten enthalten. Pharmakologisch sind die Speicherformen interessant, weil verschiedene Substanzen die Speicherung beeinflussen können. (Näheres s. S. 25 „Antisymphotonika“.)

Aufbau und Abbau der Katecholamine

Enzymatisch wird L-Tyrosin über L-Dihydroxyphenylalanin (L-Dopa) und Dopamin zu (-)Noradrenalin und in einigen Zellen zu (-)Adrenalin umgewandelt (Abb. 14). In dopaminergen Nerven ist Dopamin nicht nur Zwischenprodukt, sondern hat eigene Überträgerfunktion (s. z. B. S. 102).



Die *Inaktivierung* von freigesetztem oder injiziertem Adrenalin und Noradrenalin geschieht entweder durch Aufnahme in Gewebe oder durch fermentativen Abbau. Erfolgt die Aufnahme der Katecholamine in ein sympathisches Neuron, so wird ein wesentlicher Teil in den Grana gespeichert und steht dort für eine spätere Freisetzung zur Verfügung. Der quantitativ wichtigste Schritt im enzymatischen Abbau erfolgt durch die *Brenzkatechin-O-methyltransferase*, ein Ferment, das die in Stellung 3 am Ring befindliche OH-Gruppe methyliert. So entsteht *Metanephrin* bzw. *Nor-metanephrin*. Diese Substanzen, die bereits pharmakologisch unwirksam sind, werden dann durch die *Aminoxydase* desaminiert. Nur ein kleiner Teil wird *vor* der O-Methylierung zu 3,4-Dihydroxymandelsäure desaminiert. Diese Aminoxydase spielt für den extrazellulären Abbau keine entscheidende Rolle. (Über die psychischen Wirkungen von Aminoxydasehemmstoffen wird bei den psychotropen Substanzen berichtet.) Inhibitoren der O-Methyltransferase (Pyrogallol, Brenzkatechin) zeigen den erwarteten Effekt: sie verlängern und verstärken die Wirkung der Katecholamine dadurch, daß sie den Abbau verlangsamen. Es besteht damit eine Analogie zu den Cholinesterasehemmstoffen. Für den verhältnismäßig langsam verlaufenden Abbau intrazellulärer Katecholamine ist die Aminoxydase dagegen wichtig. Neben den in Abb. 15 angegebenen Metaboliten sind noch weitere Abbauprodukte nachgewiesen worden, z. B. ein entsprechendes Äthylenglykol im Gehirn.

α - und β -Rezeptoren

Bereits die früheren Untersucher hatten beobachtet, daß die Wirkung einer sympathischen Nervenreizung an den Erfolgsorganen nicht völlig mit der Adrenalinwirkung identisch war. Weitere Unterschiede ließen sich deutlich machen, als versucht wurde, die erregende und hemmende Wirkung von Adrenalin durch Antagonisten (Sympatholytika) aufzuheben. Dabei lassen sich nämlich durch die klassischen Vertreter dieser Gruppe (z. B. Ergotamin) ebenso wie durch moderne Substanzen (z. B. Phentolamin) nur die erregenden Wirkungen an glatten Muskeln aufheben. Dagegen können die hemmenden Wirkungen, zum Beispiel an Bronchialmuskeln, ebenso wie die allgemeinen Stoffwechselwirkun-

Abb. 14. Synthese von Noradrenalin und Adrenalin.

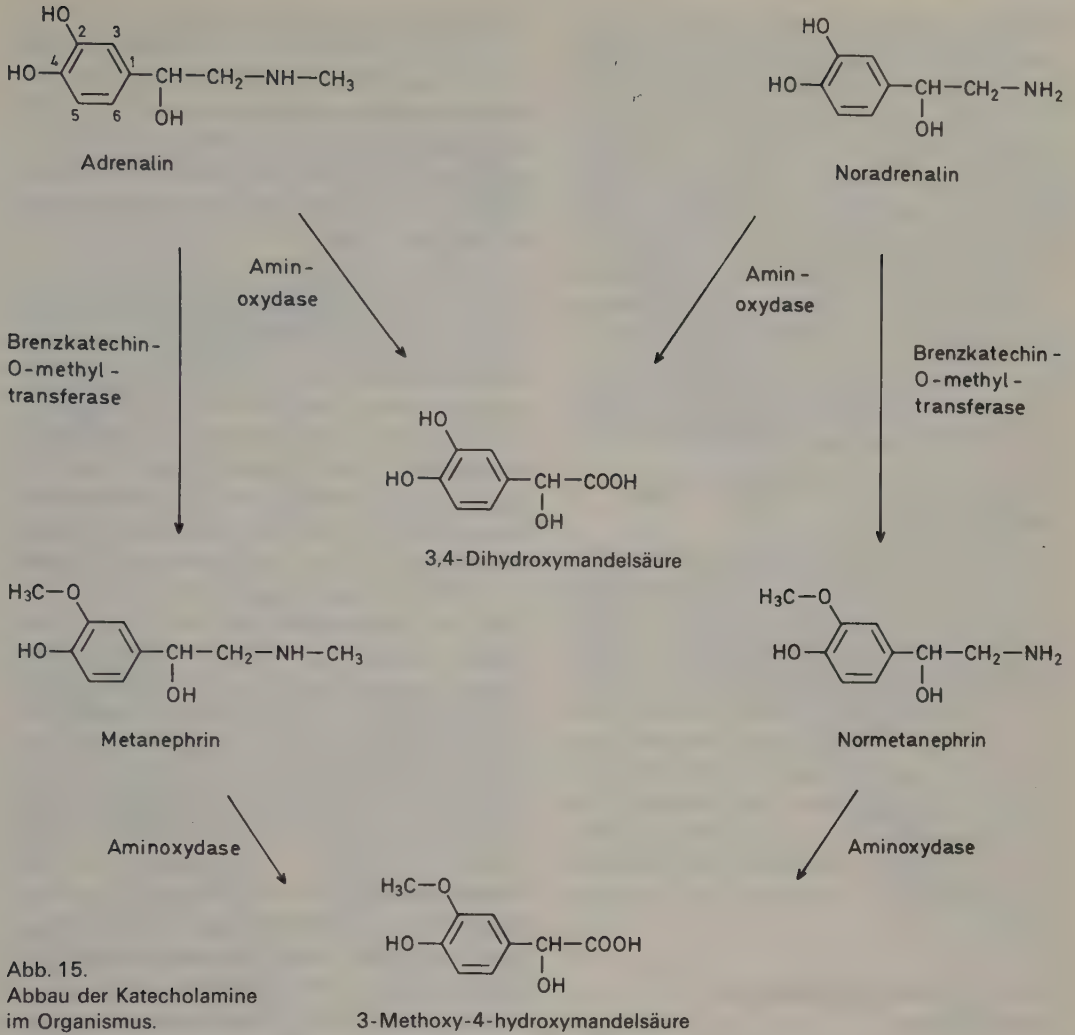
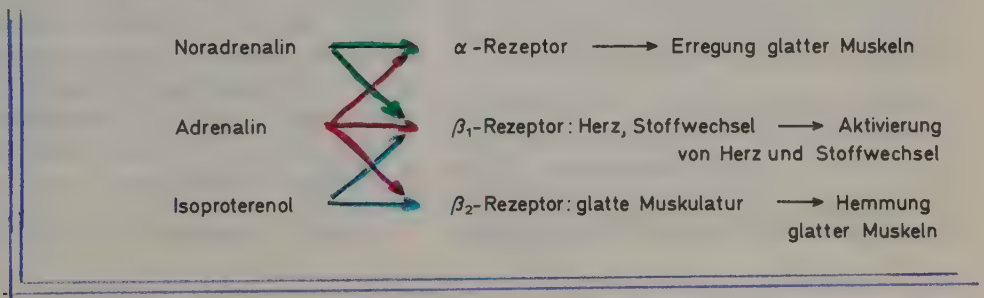


Abb. 15.
Abbau der Katecholamine
im Organismus.

gen und die erregenden Wirkungen am Herzen nicht gehemmt werden (s. auch Adrenalin-Umkehr Abb. 17). Daraus hat man auf zwei Arten von Rezeptoren für Adrenalin geschlossen: α -Rezeptoren, die durch Substanzen vom Typ des *Ergotamin* blockiert werden können, und β -Rezeptoren, die nicht blockiert werden. Diese Anschauung wurde eindrucksvoll gestützt, als sich

eine Substanz fand, welche die β -Rezeptoren selektiv blockieren kann. Es handelt sich um *Di-chlorisoproterenol*, ein Derivat des Isoproterenol (Formel s. S. 22), bei dem die beiden OH-Gruppen am Ring durch Chlor ersetzt worden sind. Dabei zeigte sich, daß Isoproterenol vornehmlich an den β -Rezeptoren angreift. Es ergibt sich also folgendes Bild:



A: wirkt stärker auf α

Adrenalin und Noradrenalin haben positiv inotrope, chronotrope und bathmotrope Wirkungen am isolierten Herzen, die sich nur durch β -Rezeptorenblockierende Stoffe hemmen lassen. Die beiden Katecholamine stimulieren an der Darmmuskulatur gleichzeitig α - und β -Rezeptoren. Die resultierende Hemmung beruht auf der Stimulierung von β -Rezeptoren. Erst nach deren Blockade kommt die kontrahierende Wirkung zum Vorschein, die wiederum durch α -Rezeptoren-Blockade verhindert bzw. aufgehoben werden kann. Die durch Katecholamine bewirkte Kontraktion von Sphinkteren z.B. des Pylorus wird durch α -Rezeptorenblocker aufgehoben.

Nebenwirkungen und toxische Wirkungen von Katecholaminen

Schon bei verhältnismäßig geringen Dosen, etwa bei einer Lokalanästhesie, kann es bei empfindlichen Menschen bald nach der subkutanen Injektion zu Unsicherheits- und Angstgefühl, Zittern, Hautblässe und Herzklopfen kommen. Bei Hyperthyreosen sind diese Erscheinungen besonders häufig. Größere Dosen lösen, besonders nach intravenöser Zufuhr, einen starken Blutdruckanstieg, Herzirregularitäten und eventuell Tod durch Kammerflimmern aus. Die Nebenwirkungen und toxischen Wirkungen von Adrenalin und Noradrenalin unterscheiden sich nicht wesentlich.

Indikationen und Anwendung von Katecholaminen

Bei der praktischen Anwendung ist zu beachten, daß die Substanzen in größeren Verdünnungen schlecht haltbar sind. Bei alkalischer Reaktion tritt eine sehr schnelle Zerstörung ein. Nach Gaben per os ist erst bei ca. 10fach höheren als den parenteral wirksamen Dosen mit einer gewissen resorptiven Wirkung zu rechnen, da die Substanzen in Darm und Leber schnell zerstört werden. Nach subkutaner Zufuhr ist die Wirkung in ihrem Ausmaß nicht sicher voraussehbar, weil die lokale Vasokonstriktion Resorption und Abbau jeweils ungleichmäßig beeinflusst.

Gefäße, lokal. Applikation von verdünnten Lösungen (1:10000 bis 1:50000) auf diffus blutende Gewebe oder Schleimhäute stillt die Blutung. Wegen ihrer vasokonstriktorischen Wirkung werden die Substanzen für die subkutane

Injektion als Zusatz zu Lokalanästhetika verwendet, denn durch die starke Verminderung der Gewebsdurchblutung verbleibt das Lokalanästhetikum länger am Applikationsort. Von Noradrenalin wird die doppelte Konzentration benötigt wie von Adrenalin. Auch bei lokaler Anwendung sind resorptive Vergiftungen möglich (s. dazu auch S.108).

Gefäße, allgemein. Bei neurogenem Schock ist außer Volumensubstitution eine Zufuhr von Noradrenalin¹ häufig lebensrettend. Einmalige oder wiederholte Injektionen von 0,5 mg Noradrenalin steigern den Blutdruck nur jeweils einige Minuten, deshalb ist eine Dauerinfusion zweckmäßig. Dabei soll die normale Blutdruckhöhe nicht überschritten werden. Das gilt besonders auch für die Schockbehandlung bei Myokardinfarkt (s. S. 61). Die Dosis muß entsprechend der Wirkung eingestellt werden. 0,01 (bis 0,02) mg Noradrenalinbase pro Minute sind meistens angemessen. Adrenalin² ist für diese Indikation wegen einer hierbei unerwünschten Wirkung auf Herz und allgemeinen Stoffwechsel durch Noradrenalin verdrängt worden. Bei anaphylaktischem Schock ist Adrenalin³ vorzuziehen, besonders dann, wenn asthmaartige Symptome auftreten.

Herzstillstand. Die starke Wirkung von Adrenalin auf nomotope und heterotope Reizbildung kann mit Erfolg ausgenützt werden bei Herzstillstand infolge einer Vergiftung durch Lokalanästhetika, Chinidin, Narkosemittel oder bei Adams-Stokes-Anfall. Intrakardiale Injektionen von 0,5 mg sind bei gleichzeitiger äußerer Herzmassage notwendig, wenn eine intravenöse Zufuhr die Substanz nicht mehr zum Herzen gelangen läßt. Isoproterenol³ wird dem Adrenalin wegen seiner reinen Wirkung auf die β -Rezeptoren der Gefäße vorgezogen.

Bronchialasthma. Adrenalin hat sich als Mittel zur Behandlung von Asthmaanfällen bewährt. Dabei sind subkutane Injektionen von 0,25 bis 0,5 (bis 0,8) mg notwendig oder besser dieselben Dosen als Aerosol zur Inhalation. Noradrenalin ist nicht angezeigt, dagegen wird mit Recht meist Isoproterenol vorgezogen. Adrenalinzufuhr nach Isoproterenolgabe kann zu gefährlichen Herzkomplicationen führen.

¹ Arterenol® ² Suprarenin® ³ Aludrin®, Isoprenalin

Kontraindikationen für die Katecholamine

Bei Koronarsklerose, Hyperthyreose, bei schwerer Hypertonie, Zerebralsklerose und verwandten Zuständen kann ein plötzlicher Herztod nach Zufuhr von Katecholaminen eintreten. Gleichzeitigige Anwesenheit von Zyklopropan, Chlorthäthyl oder Chloroform verstärkt die Tendenz zum Kammerflimmern, Zufuhr von Calcium-Ionen wirkt ebenso. Die Injektion von adrenalin- oder noradrenalinhaltigen Lösungen zur Lokalanästhesie kann an Fingern, Zehen, Penis, Nase oder Ohr zu Gangrän führen. Die Lokalanästhesie muß in diesen Bereichen ohne Zusatz gemacht werden.

Weitere Sympathomimetika (Adrenalinverwandte)

Um spezielle Wirkungen von Adrenalin zurückzudrängen und andere zu verstärken, sind zahlreiche weitere Phenylalkylamine hergestellt worden (Tab. 1). Dabei zeigte sich, daß eine Verminderung oder Beseitigung der phenolischen OH-Gruppen des Adrenalin zu stabileren Substanzen führt, die länger und auch per os wirksam sind. Der Fortfall der OH-Gruppen und die Einführung einer α -Methylgruppe (Propanderivat) begünstigen die zentralen Effekte (z. B. Methamphetamin¹). Die Methylgruppe am Stickstoff des Adrenalin erschwert dessen Bindung, so daß die β -Erregung hervortritt, wie aus dem Unterschied der Effekte von Adrenalin und Noradrenalin hervorgeht. Wird die Seitenkette am Stickstoff noch verlängert, z. B. die Methylgruppe durch eine Isopropylgruppe ersetzt, so kommt es zu einer reinen Wirkung auf β -Rezeptoren. Auf die Unterscheidung zwischen direkten und indirekten Sympathomimetika wird S. 24 eingegangen.

Vasokonstriktorische Sympathomimetika

Die älteste Substanz dieser Gruppe ist *Ephedrin*, das aus *Ephedra vulgaris*, einer in China schon seit Jahrtausenden verwendeten Pflanze, gewonnen wird. *Ephedrinum hydrochloricum*, in Dosen von 25 bis 50 mg per os gegeben, erzeugt bei leichteren Fällen von Hypotonien eine eventuell stundenlang anhaltende Blutdrucksteigerung. Nach parenteraler Zufuhr größerer Dosen kann

es zu starken Irregularitäten des Herzens kommen! Nach wiederholter Injektion größerer Dosen zeigt sich, daß die Wirkung jedesmal geringer wird und schließlich ganz ausbleibt. Diese „*Tachyphylaxie*“ genannte Erscheinung ist auch nach anderen Adrenalinverwandten zu beobachten. Die broncholytische, die lokale vasokonstriktorische Wirkung zur Abschwellung der Nasenschleimhaut und auch die schwach zentralerregende Wirkung zur Therapie der Narkolepsie werden kaum noch benutzt, da bessere Pharmaka zur Verfügung stehen. *Pholedrin*¹ wirkt ähnlich wie Ephedrin. *Etilefrin*² hat einen guten und langanhaltenden Effekt auf den Blutdruck auch nach oraler Zufuhr, so daß es für viele Fälle von Hypotonie verwendet werden kann. Eine Substanz mit nahezu reiner α -Rezeptoren-erregender Wirkung ist *Phenylephrin*³, bei dem die phenolische OH-Gruppe in 4-Stellung des Adrenalin fehlt. Es wirkt länger als dieses und wird vorwiegend zur lokalen Vasokonstriktion bei Konjunktivitis oder Schleimhautschwellungen der Nase benutzt. *Synephrin*⁴ ist dem vorigen isomer, aber die OH-Gruppe steht hier in 4-Stellung. Die Wirkung ist schwächer. Ein Effekt nach oraler Gabe ist bei den üblichen therapeutischen Dosen nicht registrierbar. Die vasokonstriktorische Wirkung von *Norfenephrin*⁵ ist nur nach parenteraler Zufuhr ausgeprägt. Es ist daher wie Noradrenalin zur Therapie von leichteren und mittelschweren Fällen von neurogenem Schock in Form von Dauerinfusionen oder Depotpräparaten verwendbar.

Vasokonstriktorische Sympathomimetika zur lokalen Anwendung

Die im folgenden genannten Verbindungen haben chemisch zum Teil nur noch eine entfernte Ähnlichkeit mit Adrenalin. Für die vasokonstriktorische Wirkung allein genügt ein sehr einfaches Molekül, wie es zum Beispiel bei dem schleimhautabschwellend wirkenden 2-Amino-heptan $[\text{CH}_3(\text{CH}_2)_4\text{CH}(\text{NH}_2)\text{CH}_3]$ der Fall ist. Die Substanzen dieser Gruppe werden, lokal appliziert, zur Abschwellung der Schleimhäute (Rhi-

¹ Veritol®

⁴ Sympatol®

² Effortil®

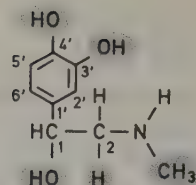
⁵ Novadral®

³ Visadron®-Augentropfen, Adrianol-Emulsion® als Nasentropfen

¹ Pervitin®

Tab. 1. Zusammenstellung der Sympathomimetika

Die unterlegten Gruppen des Adrenalinmoleküls können fortfallen oder durch andere ersetzt werden. Dadurch werden die Adrenalinwirkungen verändert.



Freiname	Handelsname	Chemische Bezeichnung	Vorwiegende Wirkung
Adrenalin	Suprarenin®	1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-2-methylamino-äthanol	
Noradrenalin	Arterenol®	1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-2-amino-äthanol	
Norfenephrin	Novadral®	1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-amino-äthanol	V
Phenylephrin	Adrianol® Visadron®	1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-methyl-amino-äthanol	V
Synephrin	Sympatol®	1-(4'-Hydroxyphenyl)-2-methyl-amino-äthanol	V
Etilefrin	Effortil®	1-(3'-Hydroxyphenyl)-2-äthyl-amino-äthanol	V
Pholedrin	Veritol®	1-(4'-Hydroxyphenyl)-2-methyl-amino-propan	V
Ephedrin	Ephetonin®	1-Phenyl-2-methylamino-propanol	VZ
Amphetamin	Benzedrin® Elastonon®	1-Phenyl-2-amino-propan	Z(V)
Methamphetamin	Pervitin®	1-Phenyl-2-methylamino-propan	Z(V)
Isoprenalin	Aludrin®	1-(3',4'-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylamino-äthanol	B
Isoproterenol			
Orciprenalin	Alupent®	1-(3',5'-Dihydroxyphenyl)-2-isopropylamino-äthanol	B
Salbutamol	Sultanol® Ventolin®	1-(3'-Hydroxymethyl-4-hydroxyphenyl)-2-tert. butylamino-äthanol	B
Terbutalin	Bricanyl®	1-(3',5'-Dihydroxyphenyl)-2-tert. butylamino-äthanol	B
Bamethan	Vasculat®	1-(4'-Hydroxyphenyl)-2-n-butyl-amino-äthanol	D(T)
Buphenin	Dilatol®	1-(4'-Hydroxyphenyl)-2-(1'-methyl-3'-phenylpropylamino)-propanol	D(T)
Nylidrin			
Isoxsuprin	Duvadilan® Vasoplex®	1-(4'-Hydroxyphenyl)-2-(1'-methyl-2'-phenoxy-äthyl-amino-)propanol	D(T)
Naphazolin	Privin®	2-(1'-Naphthylmethyl)-imidazolin	LV
Tetryzolin	Tyzine®	2-[1',2',3',4'-Tetrahydronaphthyl-(1')]-imidazolin	LV
Xylometazolin	Otriven®	2-(4'-tert.-Butyl-2',6'-dimethylphenyl)-methylimidazolin	LV

Die Abkürzungen bedeuten: V = vorwiegend vasokonstriktorisch, Z = vorwiegend zentral erregend, B = vorwiegend broncholytisch, D = vorwiegend vasodilatorisch wirksam, T = tokolytisch und L = nur lokal applizierbar. Die letzten drei Substanzen sind nicht unmittelbar vom Adrenalinmolekül abzuleiten.

nitis, allergische und unspezifische Konjunktivitis) benutzt. Unter den zahlreichen Verbindungen sollen nur folgende genannt werden: *Naphazolin*¹, *Tetryzolin*² und *Xylometazolin*³. Diese Pharmaka können bei unvorsichtiger Dosierung oder bei besonders empfindlichen Patienten (Hypertonie, Hyperthyreose) zu *resorptiven* adrenergen Reizwirkungen führen. So sind Harnretention und verschiedene Kreislaufstörungen beobachtet worden; bei Säuglingen wurden Atemstörungen und schwere Zustände wie Koma und Schock beschrieben. Xylometazolin soll diese schweren Nebenwirkungen nicht haben.

Adrenalinverwandte mit broncholytischer Wirkung

*Isoproterenol*⁴ ist der wichtigste Vertreter dieser Gruppe. Wie bereits berichtet wurde, hat diese Substanz eine *reine Wirkung auf β -Rezeptoren*. Deshalb wird neben den Bronchialmuskeln auch die Gefäßmuskulatur erschlafft. Als Folge dieser Gefäßwirkung müßte der Blutdruck sinken, aber die kardialen Wirkungen und reflektorischen Mechanismen kompensieren die Vasodilatation. Außer der therapeutisch erwünschten Broncholyse treten daher mitunter subjektiv unangenehme Nebenwirkungen auf, wie Herzklopfen und pektanginöse Beschwerden. Andererseits können die erregenden Wirkungen auf die nomotope und heterotope Reizbildung gerade bei Herzstillstand, Adams-Stokes-Anfall etc. ausgenutzt werden. Bei Schockzuständen, die mit einer Vasokonstriktion einhergehen, kann Isoproterenol zusammen mit anderen Maßnahmen günstig wirken.

Isoproterenol wird bei Asthma bronchiale am besten als *Aerosol* durch Zerstäuben einer 1%igen Lösung zugeführt. Schnelle Wiederholung der Inhalation kann zum Herztod führen, an dem möglicherweise das Treibgas beteiligt ist (s. S. 282). Die perlinguale Anwendung (Einzeldosen von 10 bis 20 mg) ist der Inhalation meist unterlegen. Orale Gaben oder gar Injektionen kommen nur in Ausnahmefällen in Betracht. In manchen Fällen ist die Inhalation von Adrenalin wirksamer als die von Isoproterenol, vielleicht weil Adrenalin durch die Vasokonstriktion einen ab-

schwellenden Effekt auf die Bronchialschleimhaut hat.

Das 'dem Isoproterenol isomere *Orciprenalin*¹ wirkt ähnlich, aber länger. Es hat bei gleicher broncholytischer Wirkung (β_2 -Rezeptoren) eine etwa 15- bis 20mal geringere Herzwirkung (β_1 -Rezeptoren). Auch *Salbutamol*² und *Terbutalin*³ weisen eine günstige Relation zwischen broncholytischer und cardiostimulierender Wirkung auf. Beide Substanzen wirken wesentlich länger als Isoproterenol. Allerdings ist bei wiederholtem Gebrauch von synthetischen β -Mimetika eine Resistenzentwicklung beobachtet worden, die dann die ganze Gruppe betrifft. Diese Gefahr scheint nach den lang wirksamen Mitteln größer als nach Isoproterenol zu sein.

Weitere Sympathomimetika mit hemmender Wirkung auf glatte Muskulatur

Wie oben ausgeführt wurde, hängt die Affinität einer adrenergen Substanz zu α - oder β -Rezeptoren von der *Länge des Substituenten am Stickstoff* ab. Wird die Seitenkette stark verlängert, so ergeben sich adrenerge Substanzen, die durch β -Rezeptorenerregung z. B. *vasodilatatorisch und tokolytisch* wirken, während die anderen Effekte in den Hintergrund treten. Pharmaka dieses Typs sind durch Substitution mit dem Butylrest (*Bamethan*⁴), der Phenylbutylgruppe (*Buphenin*⁵) oder mit dem Phenoxy-propyl-Rest (*Isoxsuprin*⁶) entstanden. Die erweiternde Wirkung betrifft vornehmlich die Gefäße der Skelettmuskulatur bzw. die Widerstandsgefäße, weniger die der Haut (Kapazitätsgefäße). Da gleichzeitig das Schlagvolumen und die Herzfrequenz erhöht werden, sinkt der Blutdruck bei Normotonikern nicht ab. Nach nicht zu hohen Dosen bleibt der Blutdruck unverändert. Die zirkulierende Blutmenge und Schlag- und Minutenvolumen des Herzens werden vergrößert. Die Tachykardie wird meistens als Herzklopfen und subjektiv als unangenehm empfunden.

Bamethan und Buphenin werden bei peripheren Durchblutungsstörungen, wie *Claudicatio intermittens* und *Raynaud-Gangrän* versucht. Es muß sehr individuell und möglichst ansteigend dosiert werden, da die Emp-

¹ Privin®

³ Otriven®

² Tyzine®

⁴ Aludrin®, Isoprenalin

¹ Alupent®

² Sultanol®, Ventolin®

³ Bricanyl®

⁴ Butylsympatol, Vasculat®

⁵ Dilatol®, Nyldrin

⁶ Duvadilan®, Vasoplex®

findlichkeit gegenüber den „adrenergen Nebenwirkungen“ unterschiedlich und die therapeutische Breite gering ist. Die Substanzen sind *kontraindiziert* bei Hyperthyreose, Hypertonie, paroxysmaler Tachykardie und Angina pectoris. Bei drohendem Abort und vorzeitigem Wehenbeginn haben sich Pharmaka dieser Gruppe wie Isoxsuprin und Buphenin bewährt. Die β -Rezeptorerregung führt zu einer Hemmung der verfrühten Wehentätigkeit.

Cocain

Neben dem lokalanästhetischen und zentralen Effekt (s. S. 109 und 267) hat Cocain eine sympathomimetische Wirkung. Dies läßt sich besonders deutlich demonstrieren, wenn einem Versuchstier nach der Cocaingabe Katecholamine zugeführt werden: die Wirkung von Noradrenalin und Adrenalin ist verstärkt. Dabei ist Cocain in den entsprechenden Konzentrationen kein Hemmstoff der O-Methyltransferase oder der Aminoxydase. Cocain besitzt im sympathischen System noch einen zweiten Effekt: Es hemmt die Wirkung der indirekten Sympathomimetika (wie Tyramin, Ephedrin etc.). Der Mechanismus, der diesen beiden sich *scheinbar widersprechenden Effekten* zugrunde liegt, ist folgendermaßen zu erklären. Noradrenalin bzw. Adrenalin verschwinden aus dem Extrazellulärraum auf drei Wegen:

injiziertes oder freigesetztes NA \longrightarrow

1) Rezeptor, dann Abbau

2) Neuronale u. extraneuronale Aufnahme

3) Enzymatischer Abbau im Extrazellulärraum

Schematische Darstellung der drei konkurrierenden Prozesse, in die injiziertes oder freigesetztes Noradrenalin (NA) eingehen kann.

Kombination mit dem Rezeptor, Aufnahme in die Zelle (biologische Inaktivierung) und extrazellulärer enzymatischer Abbau. Wird einer dieser Prozesse gehemmt, steht für die verbleibenden eine höhere Konzentration von Katecholaminen zur Verfügung. Ein Beispiel hierfür ist schon genannt worden: Hemmung des abbauenden Fer-

mentes durch Pyrogallol oder Brenzkatechin und damit Verstärkung der Adrenalinwirkung. Cocain hat nun die Eigenschaft, die Zellmembran der katecholaminspeichernden Zellen für Noradrenalin und Adrenalin *undurchlässig* zu machen. Damit wird der Anteil, der in die Zellen verschwindet, vermindert und die Konzentration von Katecholaminen am Rezeptor erhöht. Cocain hemmt aber auch den Durchtritt von indirekten Sympathomimetika in die Zelle, daher können diese kein Noradrenalin mehr freisetzen, sie werden wirkungslos nach Cocainbehandlung. Die beiden Effekte des Cocains, Verstärkung der Katecholaminwirkung und Hemmung der indirekten Sympathomimetikawirkung, sind also nicht gegensätzlich, sondern lassen sich auf einen *gemeinsamen Mechanismus* zurückführen.

Wirkungsmechanismus der Adrenalinverwandten

Die verschiedenartigen Wirkungen der Adrenalinverwandten lassen sich zum Teil durch unterschiedliche Affinität zu α - und β -Rezeptoren des adrenergen Systems erklären. Hinzu kommt eine gewisse Organspezifität. Bei einigen Adrenalinverwandten, wie zum Beispiel Tyramin (1-p-Hydroxyphenyl-2-amino-äthan), Ephedrin, Amphetamin und Methamphetamin, handelt es sich nicht um eine direkte Reaktion mit den Rezeptoren, sondern sie wirken wahrscheinlich über eine Freisetzung von Noradrenalin aus Gewebsspeichern, ferner erschweren sie eine Wiederaufnahme des Noradrenalin in die Zelle. Beide Vorgänge vermehren die Noradrenalin-Konzentration am Rezeptor. Bei wiederholten Gaben werden die Speicher immer mehr entleert, die Wirkung geht damit verloren. Dies ist die Erklärung für die oben bei der Besprechung des Ephedrin erwähnte „Tachyphylaxie“. Wenn die Speicher durch Reserpinvorbehandlung katecholaminfrei sind, so bleiben die „indirekten Sympathomimetika“ ohne Wirkung, nach Zufuhr kleiner Noradrenalin-dosen ist die Wirksamkeit wiederhergestellt. Die Sympathomimetika werden daher in die *direkt* und *indirekt* wirkenden unterteilt, je nachdem ob die Substanz mit dem Rezeptor reagiert oder die aktuelle extrazelluläre Noradrenalin-Konzentration erhöht.

Antisymphathotonika

Der Tonus des sympathischen Systems kann durch Eingriffe an verschiedenen Stellen des vegetativen Nervensystems herabgesetzt werden. Es bestehen folgende Möglichkeiten:

Eingriff in die Funktion des Zentralnervensystems. Diese Wirkung haben z. B. Reserpin, das ausführlich auf S. 26 und 32 besprochen wird, und Clonidin (s. S. 33). Neben der zentralen Wirkung besitzt Reserpin einen definierten Angriffspunkt in der Peripherie (s. dazu unten).

Hemmung der Übertragung in den Ganglien des sympathischen Systems. Eine Reihe von Substanzen blockiert die ganglionäre Übertragung (s. dazu „Ganglienblocker“ S. 30).

Aufhebung des Speichervermögens für Noradrenalin in den postganglionären Nervenendigungen durch Reserpin und Guanethidin. Aus einer Nervenendigung ohne Überträgersubstanz kann die ankommende Erregung kein Noradrenalin mehr freisetzen, so daß damit die Übertragung blockiert ist.

Blockierung des Noradrenalinrezeptors durch Substanzen mit großer Affinität und fehlender „intrinsic activity“: Sympatholytika.

Synthese eines „falschen Noradrenalin“ durch Angebot unnatürlicher Vorstufen. Dieser interessante Weg einer Einflußnahme auf den Sympathikus ist durch α -Methyldopa möglich.

Hemmung der Biosynthese der Katecholamine durch Tyrosinhydroxylase-Inhibitoren. Einschlägige Therapieversuche wurden bei Phäochromozytomen durchgeführt.

„Chemische Sympathektomie“ durch vorübergehende Zerstörung der adrenergen Endstrecke durch das körperfremde 6-Hydroxydopamin.

Aufhebung des Speichervermögens

Die adrenerge Überträgersubstanz ist in den sympathischen Nervenfasern gespeichert. Noradrenalin liegt an Adenosintriphosphat und einen Eiweißkörper (Chromogranin) gebunden in subzellulären Strukturen, den Granula. Jeder ankommende Nervenimpuls setzt aus diesem Vorrat eine entsprechende Menge Noradrenalin frei, das jetzt mit dem Noradrenalinrezeptor des Erfolgsorgans reagieren kann (s. schematische Abb. 16). Voraussetzung für das Funktionieren des Systems ist das Vorhandensein von gespeichertem Noradrenalin. Wird die *Speicherfähigkeit* des Nervenfasers vermindert oder aufgehoben, so sinkt, bedingt durch Mangel an Überträgersubstanz, die Effektivität der sympathischen Erregung in entsprechendem Maße: der Sympathikotonus ist herabgesetzt. Noradrenalin wird nicht nur in den Granula gespeichert (*granulärer Speicher*), sondern ein kleinerer Teil des neuronalen Noradrenalin befindet sich außerhalb der Granula (*extragranulärer Speicher*). Die Hauptmenge des durch die indirekt wirkenden Sympathomimetika

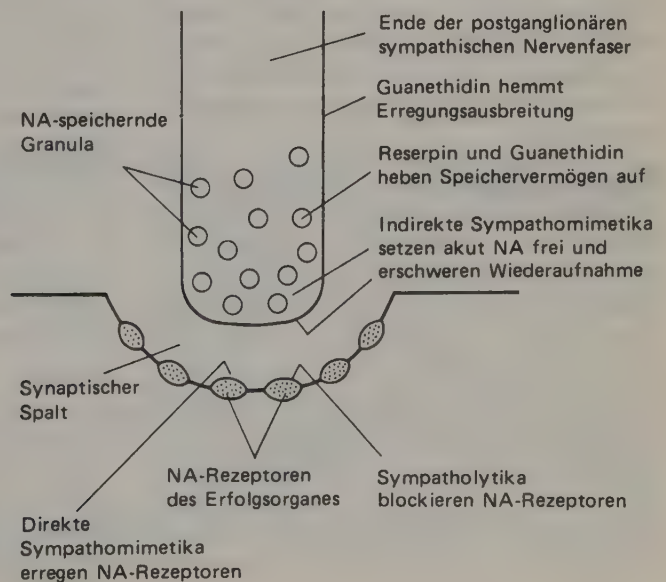


Abb. 16. Schematische Darstellung der postganglionären sympathischen Nervenfasern und des Erfolgsorgans und einiger pharmakologischer Möglichkeiten, dieses System zu beeinflussen. Näheres siehe Text. NA Noradrenalin.

freigesetzten Noradrenalin stammt normalerweise aus den granulären Speichern.

Das Alkaloid Reserpin¹ (Formel s. S. 32) ist der Prototyp für diejenigen Substanzen, welche die Speicherfähigkeit der sympathischen Granula für Katecholamine hemmen. Sie sind damit Antisympathotonika und können therapeutisch verwendet werden. Pharmaka dieser Gruppe setzen in der Peripherie den Noradrenalinegehalt der Gewebe herab, Reserpin hat zusätzlich Effekte am Zentralnervensystem. Diese zentralen Wirkungen mögen über analoge Wirkungsmechanismen wie die peripheren zustande kommen, denn auch im Zentralnervensystem ist der Gehalt an biogenen Aminen (Noradrenalin, Dopamin, Serotonin) nach Reserpin-Gabe vermindert.

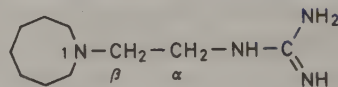
Wird die Zufuhr dieser „Antispeicher“-Substanzen mit hohen Dosen begonnen, so tritt eine *sympathomimetische Reaktion* auf, die einer intravenösen Infusion von Noradrenalin gleicht. Sie wird durch das plötzlich aus den Speichern freigesetzte Noradrenalin ausgelöst. Wird die Behandlung dagegen einschleichend begonnen, so werden pro Zeiteinheit nur unterschwellige Mengen von Noradrenalin frei: Dieses Vorgehen muß natürlich zur Verminderung des Sympathikotonus gewählt werden. – Die Hauptwirkung dieser Substanzen besteht in einer *Blutdrucksenkung*, die besonders ausgeprägt bei einer Hypertonie ist. (Näheres s. „Therapie der Hypertonie“, S. 44). Die sympathischen, vasokonstriktorischen Gefäßreflexe sind abgeschwächt. Die Geschwindigkeit der Noradrenalinverarmung ist in den verschiedenen Geweben unterschiedlich. Die Funktion des Parasympathikus ist nirgends beeinträchtigt.

Die *Nebenwirkungen* beruhen im wesentlichen auf dem Ausfall des Sympathikus: orthostatische Beschwerden, verstopfte Nase, Ermüdbarkeit, Schwächegefühl, plötzliche Bewußtlosigkeit infolge Blutdruckabfalls. Infolge des Sympathikusausfalls können Bradykardie, Erbrechen, Diarrhoe, Akkommodationsschwierigkeiten auftreten. Eventuell werden durch eine Verminderung der Nierenleistung Wasser und Natrium retiniert, Saluretika gleichen diese Nebenwirkung aus. Nach langdauernder Zufuhr oder hoher Dosierung kommen Angstzustände, depressive Ver-

stimmungen und extrapyramidale Störungen (wahrscheinlich eine Folge der Dopaminverarmung) vor.

Die Wirkung einer einzelnen Reserpindosis dauert verhältnismäßig lange. Dafür gibt es folgende Erklärung: Reserpin schädigt die Noradrenalin-speichernden Granula im peripheren sympathischen Nervenende irreversibel. Die Granula müssen also erst wieder ersetzt werden. Die bläschenförmigen Gebilde entstehen durch Abschnürung aus dem Golgi-Apparat in Kernnähe und müssen langsam den ganzen Neuriten herunterwandern, um den Platz der geschädigten Granula in der Nervenendstrecke einzunehmen.

Guanethidin¹ beeinträchtigt neben der Aminspeicherung zusätzlich die Membraneigenschaften der postganglionären sympathischen Nervenendstrecke: Sowohl die Erregungsausbreitung (entsprechend einer lokalanästhetischen Wirkung) als auch die Wiederaufnahme von Noradrenalin wird gehemmt. Da Guanethidin kaum in das



Guanethidin

β -[1-Aza-cyclo-octyl-(1)]-äthyl-guanidin

Gehirn eindringt, führt es im Gegensatz zu Reserpin nicht zur Sedierung. Infolgedessen kann bei Aufregungen das weiterhin aus dem Nebennierenmark in größeren Mengen ausgeschüttete Adrenalin zu starken Blutdrucksteigerungen führen, zumal die peripheren Gefäße auf Katecholamine stärker als normal reagieren. Diese Überempfindlichkeit eines vegetativen Erfolgsorgans ist in jedem Falle zu beobachten, in dem die Noradrenalinabgabe auf chirurgischem oder pharmakologischem Wege für einige Zeit ausgeschaltet wurde. Die von diesem Mittel benötigten Dosen schwanken von Patient zu Patient beträchtlich. Die *Nebenwirkungen* des Guanethidin sind wie nach Reserpin durch die Hemmung des Sympathikus bedingt. Besonders leicht treten orthostatische Beschwerden auf, mitunter Ejakulationsstörungen.

Prenylamin², ein Diphenylpropyl-amphetamin, wirkt schwach indirekt sympathomimetisch und hemmt die Aufnahme der Katecholamine in das Herz und in andere Gewebe. Im Gegensatz zu Reserpin und Guanethidin senkt es aber nicht den Blutdruck. Es wird zur Be-

¹ Sedaraupin®, Serpasil®

¹ Ismelin®

² Segontin®

handlung von Koronarerkrankungen verwendet. Ob hier ein Zusammenhang mit der „Antispeicherwirkung“ besteht, ist nicht geklärt.

Sympatholytika

α -Rezeptoren-blockierende Substanzen.

In der Abb. 17 ist die sogenannte *Adrenalinumkehr* am Blutdruck der Katze dargestellt. Während Adrenalinzufuhr unter normalen Bedingungen den Blutdruck kurzfristig erhöht, tritt nach Vorbehandlung des Tieres mit einem Sympatholytikum eine Blutdrucksenkung nach Adrenalininjektion auf. Dieser Effekt kommt folgendermaßen zustande: Adrenalin reagiert mit den α - und β -Rezeptoren, quantitativ überwiegt die α -Rezeptorenerregung (Vasokonstriktion), so daß der Blutdruck als Summe zweier Prozesse ansteigt. Phentolamin reagiert nur mit den α -Rezeptoren und blockiert sie. Danach injiziertes Adrenalin trifft nur noch auf erregbare β -Rezeptoren, so daß durch die Vasodilatation eine Blutdrucksenkung resultiert.

Die ersten Substanzen, von denen eine solche Adrenalinumkehr bekannt wurde, die also sympatholytisch wirken, waren die Alkaloide Ergotamin und Yohimbin. Der sympatholytische Ef-

fekt von *Yohimbin* ist nur schwach ausgeprägt und läßt sich therapeutisch nicht ausnutzen. Auch die sympatholytische Eigenschaft des Secale-Alkaloid *Ergotamin* kann therapeutisch nicht genutzt werden, weil diese Wirkung von dem direkt den glatten Muskel stimulierenden Effekt im allgemeinen überlagert wird. (Näheres über „Secale-Alkaloide“ s. S. 37.) Ergotamin hat an der glatten Gefäßmuskulatur zwei gegensätzliche Wirkungen: durch direkten Angriff eine Vasokonstriktion, durch die sympatholytische Wirkung eine Vasodilatation! Durch eine Dihydrierung der nativen Secale-Alkaloide verschiebt sich das Verhältnis zwischen den beiden Wirkungen: Die muskuläre Eigenwirkung tritt zurück gegenüber der Sympatholyse. *Dihydroergotamin* und die Dihydroverbindungen der drei Ergotoxinalkaloide¹ haben eine begrenzte Anwendung als Sympatholytika gefunden. Dihydroergotamin wird in kleinen, nicht sympatholytisch wirksamen Dosen wegen seiner konstriktorischen Wirkung auf die Kapazitätsgefäße mit Erfolg bei orthostatischen Dysregulationen verwendet.

Eine ganze Reihe von synthetischen Substanzen, die verschiedenen chemischen Gruppen angehören,

¹ Hydergin®

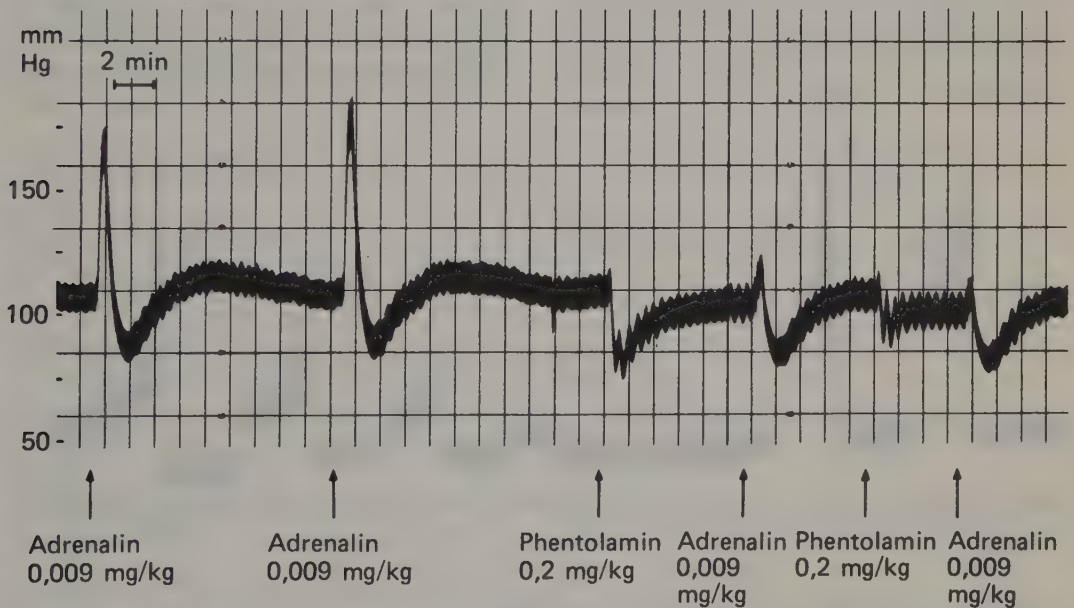


Abb. 17. Wirkung von Phentolamin auf den Blutdruckeffekt von Adrenalin. Der Blutdruck der Katze wurde blutig mittels Druckaufnehmer auf einem Direktschreiber registriert. Adrenalin und Phentolamin wurden intravenös injiziert. Nach Phentolaminzufuhr senkt Adrenalin den Blutdruck (Adrenalinumkehr).

ren, haben sympatholytische Wirkung (s. z. B. Abb. 18). Dabei handelt es sich ausschließlich um eine Blockade der α -Rezeptoren.

In diesem Zusammenhang mag darauf hingewiesen werden, daß die Katecholaminfreisetzung selbst über α -Rezeptoren moduliert werden kann: Gegenwart von Noradrenalin bremst, α -Blockade fördert die Katecholaminfreisetzung.

Für die Therapie erlangten eine gewisse Bedeutung: *Phenoxybenzamin*¹ und *Phentolamin*². Die Indikationen dieser Arzneimittelgruppe sind begrenzt. Eine Hypertonie läßt sich kaum bessern, dagegen ist manchmal die Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen erfolgreich. Beim Phäochromozytom lassen sich die spontanen oder während einer Operation zu erwartenden Blutdrucksteigerungen durch Phentolamin oder Phenoxybenzamin unterdrücken. Die Verwendung dieser Pharmaka zur Diagnostik chromaffiner Tumoren sollte wegen der Gefahr eines tödlichen Schocks durch die Bestimmung von Harn-Katecholaminen ersetzt werden. Zusätzlich zu seinem antiadrenergen Effekt wirkt Phentolamin direkt gefäßerweiternd. Von den Nebenwirkungen seien diejenigen hervorgehoben, die der Gruppe gemeinsam sind: erregende Wirkungen am Herzen, die sich als Tachykardie, Rhythmusstörungen und pektanginöse Zustände äußern, und Störungen von seiten des Intestinaltraktes (Erbre-

chen, Leibschmerzen, Diarrhoen). Bei Koronarerkrankungen und *Ulcus ventriculi* bzw. *duodeni* sind diese Sympatholytika daher *kontraindiziert*. *Tolazolin*¹ (2-Benzyl-imidazolin) hat zusätzlich noch einen schwachen histaminartigen Effekt; dies erklärt die Stimulierung der Magensaftsekretion und die Gefahr der Ulkuserkrankung.

β -Rezeptorenblockierende Substanzen.

Neben dem nur noch historisch interessanten 3,4-Dichlorisoproterenol, das sich vom β -Mimetikum Isoproterenol nur durch den Ersatz der beiden phenolischen OH-Gruppen durch Cl-Atome unterscheidet, sind für die therapeutische Anwendung folgende Substanzen zu nennen: *Propranolol*², *Alprenolol*³, *Pindolol*⁴, *Oxprenolol*⁵, *Toliprolol*⁶, *Nifenalol*⁷ und *Practolol*⁸. Nach Applikation dieser Substanzen wird der Einfluß des sympathischen Nervensystems auf das Herz, den Kreislauf, aber auch den Bronchialbaum vermindert. Auch die Wirkung zugeführter Katecholamine einschließlich Isoproterenol wird entsprechend abgeschwächt. Aus diesem Wirkungsmechanismus ergibt sich eine Reihe von Indikationen: Verminderung des sympathischen Einflusses auf das Herz bei Angina pectoris, besonders Be-

¹ Dibenzylin® ² Regitin®

¹ Priscor® ⁶ Doberol®
² Dociton®, Inderal® ⁷ INPEA = 1-p-Nitro-phenyl-
³ Aptin® 2-isopropyl-amino-äthanol
⁴ Visken® ⁸ Dalzic®, Eraldin®
⁵ Trasicor®



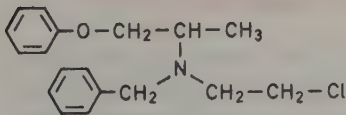
Abb. 18. Wirkung von Phentolamin auf den Adrenalineffekt an der isolierten Samenblase des Meerschwein-
chens. A Adrenalin 2×10^{-6} g/ml, P Phentolamin 10^{-5} g/ml, Zeitschreibung in Minuten. In Anwesenheit von
Phentolamin ist die erregende Wirkung von Adrenalin aufgehoben, das Sympatholytikum läßt sich nur langsam
auswaschen.

lastungs-Angina bei hyperkinetischem Herzsyndrom, bei Tachykardien und Arrhythmien bestimmter Genese.

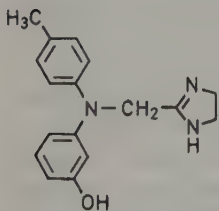
Da auch der Sympathikotonus im Bronchialsystem durch die β -Blocker vermindert wird, besteht unter Umständen die Gefahr, einen Asthmaanfall auszulösen. Auf Grund einer relativen „Kardioselektivität“ ist diese Gefahr bei Anwendung von Practolol weniger ausgeprägt. Ferner ist zu bedenken, daß bei manchen Herzinsuffizienzen kleine Konzentrationen von körpereigenen Katecholaminen notwendig sind, um die Restfunktion noch aufrechtzuerhalten. Unter diesen Bedingungen können β -Blocker gefährlich werden. Unabhängig von der β -Rezeptoren blockierenden Eigenschaft haben die β -Blocker eine kardiodepressive Wirkung. Dieser vor allem negativ inotrope Effekt ist nicht an die linksdrehende (–) Form, wie die β -blockierende Wirkung, gebunden. Der Dosenabstand zwischen β -blockierender und kardiodepressiver Wirkung ist für jede Substanz verschieden. Bei der Anwendung müssen die für die einzelnen Substanzen charakteristischen Eliminationsgeschwindigkeiten berücksichtigt werden. Die Plasma-Halbwertszeiten liegen zwischen 2 (z. B. Propranolol) und 13 Stunden (z. B. Practolol).

Vegetative, durch den Sympathikus bedingte Mitreaktion bei psychischen Alterationen, wie sie bei „besonderen“ Anlässen auftreten können, lassen sich durch β -Blocker abschwächen oder unterdrücken.

α -Rezeptoren blockierend

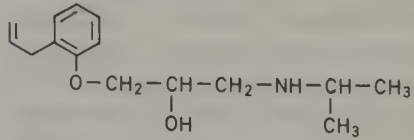


Phenoxybenzamin¹
N-Benzyl-N-phenoxyisopropyl- β -chlor-äthylamin

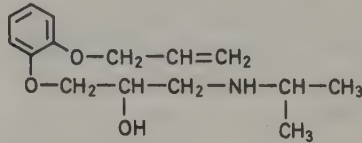


Phentolamin²
2-[N-p-Tolyl-N-(m-hydroxyphenyl)-amino-methyl]-imidazolin

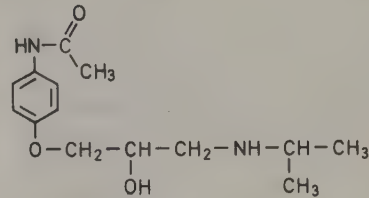
β -Rezeptoren blockierend



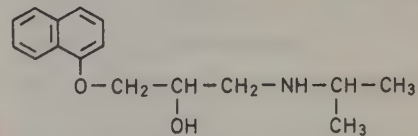
Alprenolol³
1-Isopropyl-amino-3-(2'-allylphenoxy)-propan-2-ol



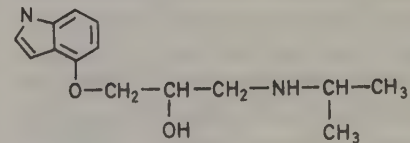
Oxprenolol⁴
1-Isopropylamino-3-(2'-allyloxy-phenoxy)-propan-2-ol



Practolol⁵
1-Isopropyl-amino-3-(4'-acetyl-amino-phenoxy)-propan-2-ol



Propranolol⁶
1-Isopropylamino-3-(1'-naphthyl-oxy)-propan-2-ol



Pindolol⁷
1-Isopropylamino-3-(4-indolyl-oxy)-propan-2-ol

¹ Dibenzylin®

² Regitin®

³ Aptin®

⁴ Trasicor®

⁵ Dalzic®, Eraldin®

⁶ Dociton®, Inderal®

⁷ Visken®

Synthese einer „falschen Überträgersubstanz“

Die normale Überträgersubstanz Noradrenalin wird aus Dihydroxyphenylalanin (Dopa) gebildet. Ersetzt man im Organismus das natürliche Ausgangsprodukt Dopa durch die sonst nicht vorkommende Substanz α -Methyl-dopa, indem man den Organismus damit überschwemmt, so wird an Stelle der natürlichen Produkte wenigstens zum Teil α -Methyldopamin und α -Methylnoradrenalin gebildet (Abb. 19). Auch andere „abartige“ Ausgangssubstanzen, wie z. B. α -Methyl-m-tyrosin, führen zur Speicherung von falschen Überträgerstoffen.

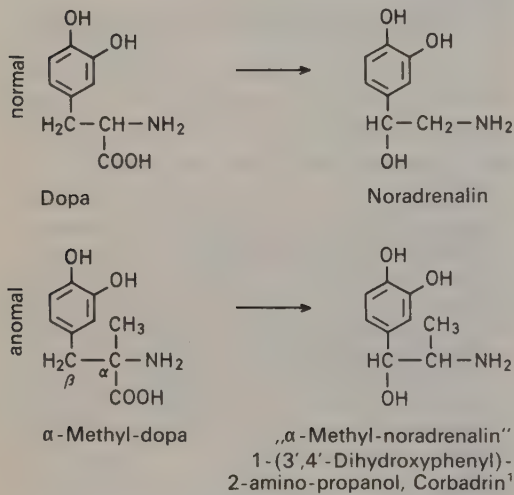


Abb. 19. Synthese einer falschen Überträgersubstanz

α -Methylnoradrenalin wird ebenso wie Noradrenalin von den Granula gespeichert und auf Nervenreiz freigesetzt. Wichtig ist dabei, daß die adrenerge Wirksamkeit von α -Methylnoradrenalin beim Menschen nur ein Bruchteil derjenigen des Noradrenalin ist: der *Sympathikotonus* wird, wohl vorwiegend zentral, vermindert. Dies geschieht zum Teil durch eine Stimulierung inhibitorischer adrenerger Neurone, vergleiche dazu die zentrale Wirkung von Clonidin (S. 33). Eine vegetative Regulationsmöglichkeit besteht aber noch, da eine vermehrte sympathische Nerventätigkeit auch mit einer Zunahme der freigesetzten Menge an Überträgersubstanz einhergeht.

¹ Corbasil®, Cobefrin®

Dies Verhalten ist günstiger als nach Ganglienblockade oder völliger Entleerung der Speicher (z. B. Gefahr des orthostatischen Kollapses!). – Neben dem geschilderten Wirkungsmechanismus hat eine zweite Reaktion nur eine geringe Bedeutung für die Wirkung des α -Methyl-dopa: Es hemmt kompetitiv die Decarboxylierung von Dopa zu Dopamin und von 5-Hydroxytryptophan zu 5-Hydroxytryptamin (Serotonin). Die Gewebskonzentration der genannten biogenen Amine sinkt aus diesem Grunde nur vorübergehend ab.

Nach Gaben von α -Methyl-dopa¹ (1,5 bis 3,5 g per os oder 1,0 bis 1,5 g intravenös pro die!) fällt innerhalb von 2 bis 3 Tagen der Blutdruck ab, vor allem beim Vorliegen einer Hypertonie, dabei bleibt die Blutdruckregulation weitgehend erhalten. α -Methyl-dopa ist eine wesentliche Bereicherung der Hochdrucktherapie (s. S. 44). An Nebenwirkungen treten in den ersten Tagen der Zufuhr meistens ausgeprägte Sedierung, Flüssigkeitsretention und durch Überwiegen des Parasympathikus bedingte Störungen auf. In einigen Fällen können schwere Kopfschmerzen, Fieber oder eine auf Autoimmunprozessen beruhende hämolytische Anämie zum Absetzen des Mittels zwingen. Nach längerer Zufuhr großer Dosen sind psychoseartige Symptome (optische und akustische Halluzinationen) und Parkinsonismus vereinzelt registriert worden.

Ganglionärer Angriffspunkt

Ganglienblockierende Substanzen

Substanzen, welche die Reizübertragung in den Synapsen der vegetativen Ganglien spezifisch blockieren, werden als Ganglienblocker oder Ganglioplegika bezeichnet. Da in allen Ganglien die Übertragungen cholinerg erfolgen, ist es nur möglich, die Synapsen des sympathischen und des parasympathischen Systems gleichzeitig zu blockieren. Da der Sympathikotonus normalerweise für die Gefäßinnervation, der Parasympathikotonus für die Innervation von Magen, Darm und Gallenblase entscheidend ist, kann eine Behandlung mit ganglienblockierenden Mitteln gerade diese beiden Gebiete besonders betreffen. Meistens wird

¹ Aldometil®, Presinol®, Sembrina®

aber therapeutisch nur die Herabsetzung des Gefäßtonus gewünscht, die Blockade parasympathischer Ganglien stellt dann eine unerwünschte Nebenwirkung dar (s. „Hypertoniebehandlung“, S. 44).

Acetylcholin ist der Überträgerstoff in allen Ganglien des vegetativen Systems (s. schematische Darstellung Abb. 2), dabei entsprechen die Katecholamin-produzierenden und -speichernden Zellen des Nebennierenmarkes den postanglionären sympathischen Nervenfasern. Acetylcholin wirkt an den ganglionären Synapsen in analoger Weise wie an der motorischen Endplatte depolarisierend auf die Membran der postanglionären Nervenzelle, so daß eine Erregung im 2. Neuron ausgelöst wird. Diese nikotinartige Wirkung kann durch Erregung oder Hemmung von Muscarinrezeptoren und durch adrenerge Mechanismen im Ganglion selbst moduliert werden. Durch Zufuhr von Acetylcholin, auch wenn dieses durch einen Cholinesterasehemmstoff vor dem Abbau geschützt ist, läßt sich der ganglionäre Angriff nicht ohne weiteres darstellen; denn die peripheren muscarinartigen Wirkungen auf den Kreislauf, die zu einer Blutdrucksenkung führen, verdecken die Folgen der Erregung der Ganglien, die eine Blutdrucksteigerung auslösen würde. Erst nach Ausschaltung der muscarinartigen Acetylcholinwirkung durch Atropin vermag injiziertes Acetylcholin den Blutdruck zu steigern. Dies ist eine Folge der Erregung sympathischer Ganglien und des funktionell gleichartig reagierenden Nebennierenmarkes.

Nicotin

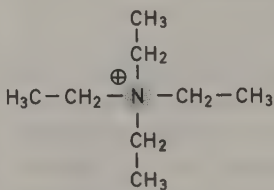
Nicotin (Formel S. 7), das aus Tabakblättern gewonnene Alkaloid, zeigt in kleinen Dosen durch *Depolarisierung* ähnliche ganglienerregende Wirkungen wie Acetylcholin, dieser Zusammenhang wurde auf Seite 7 dargestellt. Da sich das Nebennierenmark wie eine ganglionäre Struktur verhält, setzt Nicotin dort Katecholamine frei. Nicotin in *größeren Dosen* blockiert nach anfänglicher Erregung sehr schnell die Ganglien auf Grund einer *Dauerdepolarisierung*. Diese Wirkung entspricht der an der motorischen Endplatte eintretenden Dauerdepolarisation nach Dekamethonium oder Suxamethonium. Da Nicotin Ganglien auch bei lokaler Applikation ausschaltet, wurde dieses Verfahren früher zur Analyse des

vegetativen Systems verwendet. Die Allgemeinwirkungen von Nicotin sind wegen der Mischung von erregenden und lähmenden Wirkungen auf sympathische und parasympathische Ganglien so ungleichmäßig und ungünstig, daß diese Substanz als Ganglioplegikum für die Therapie nicht in Betracht kommt. (Über Nicotin- und Tabakwirkungen s. S. 285).

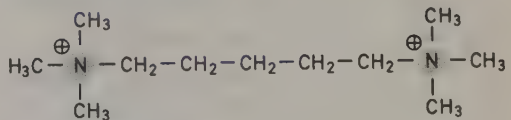
Ganglienblocker, Ganglioplegika

Die einfachste Substanz, die im Experiment ganglionär erregend wirkt, also denselben Wirkungscharakter besitzt wie Nicotin, ist Tetramethyl-ammonium. Werden schrittweise die einzelnen Methylgruppen durch Äthylgruppen ersetzt, so geht die ganglienstimulierende Wirkung mehr und mehr verloren. Tetraäthyl-ammonium ist eine rein ganglioplegische, d. h. membranstabilisierende Substanz.

Die Ganglioplegika sind mit den Muskelrelaxantien der Curaregruppe chemisch und pharmakologisch verwandt, auch die Muskelrelaxantien haben in großen Dosen ganglioplegische Wirkungen. Die Substanzen beider Gruppen reagieren mit den Acetylcholinrezeptoren, ohne daß eine Depolarisation eintritt (fehlende „intrinsic activity“). Der Rezeptor ist damit aber blockiert: die Überträgersubstanz ist wirkungslos geworden. Alle Ganglienblocker enthalten einen „kationischen Kopf“, der von vierbindigem Stickstoff gebildet wird. Dabei kann es sich um sekundäre, tertiäre oder quaternäre Amine handeln (s. dazu S. 259). Sind zwei „kationische Köpfe“ vorhanden, ist ein Abstand von 5 bis 6 Atomen optimal.



Tetraäthyl-ammonium



Pentamethonium (C5)

Pentan-1,5-bis-trimethyl-ammonium

Pharmakologische Wirkungen. Die intravenöse Zufuhr eines Ganglienblockers führt im Tierversuch und beim Menschen zur Blutdrucksenkung, weil die *sympathischen Ganglien* ausgeschaltet werden, welche die

vasomotorischen Impulse übertragen. Oft ist bei kleinen und mittleren Dosen der Blutdruck im Liegen nur wenig gesenkt. Aufrichten des Körpers oder längeres Stehen kann wegen der Ausschaltung der Gefäßregulation einen orthostatischen Kollaps auslösen. Die Erweiterung peripherer Gefäßgebiete muß nicht eine vermehrte Durchblutung, also auch nicht eine erhöhte Sauerstoffversorgung zur Folge haben; denn diese Größen sind nicht nur von der Gefäßweite, sondern auch von der Blutdruckhöhe abhängig. Da aber der Blutdruck nach Ganglienblockern absinkt, ist meistens nicht mit einer Durchblutungsvermehrung zu rechnen. Unter dem Einfluß der Ganglienblocker werden die Wirkungen von Katecholaminen und Acetylcholin auf die peripheren Erfolgsorgane in ähnlicher Weise verstärkt wie nach operativer Entfernung der jeweils entsprechenden Ganglien.

Außer diesen Wirkungen am sympathischen System treten analog ganglienblockierende Wirkungen am *parasympathischen System* auf. Der Tonus der glatten Muskeln des Magen-Darm-Kanals, der Gallenblase und der abführenden Harnwege wird herabgesetzt. Atonische Obstipation ist häufig; sogar mit einem paralytischen Ileus muß gerechnet werden. Entsprechende Miktionsstörungen wurden besonders bei bestehender Prostatahypertrophie beobachtet, auch Impotenz kann vorkommen. An den Augen stellen sich Mydriasis und Akkommodationsstörungen ein, die Speichelsekretion ist reduziert. Die gleichzeitige Hemmung der Schweißsekretion beruht dagegen auf der Blockierung sympathischer Ganglien.

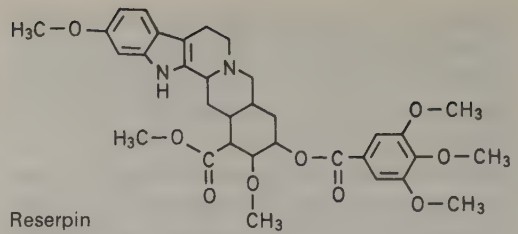
Zentraler Angriffspunkt

Reserpin

Reserpin¹ ist das Hauptalkaloid aus Wurzeln der in Indien und anderen tropischen Ländern vorkommenden Rauwolfia-Arten, von denen Rauwolfia serpentina seit langer Zeit in der indischen Volksmedizin verwendet wurde. An der chemischen Konstitution ist bemerkenswert, daß auch im Reserpin, wie in vielen anderen psychotropen Substanzen, ein Indol-Skelet enthalten ist.

Chemisch und auch pharmakologisch nahe verwandt sind Rescinnamin und Canescin (Deserpidin), die in denselben Pflanzen enthalten sind. Weitere Alkaloide mit ähnlicher chemischer Konfiguration sind vorwiegend peripher sympatholytisch wirksam: Raubasin (Ajmalicin), Raupin, Yohimbin, Corynaestin, Serpentin. Ajmalin hat chinidinähnliche Herzwirkungen (s. S. 58).

¹ Sedaraupin®, Serpasil®



Reserpin zeigt beim Menschen und bei Versuchs-tieren einen *sedativen Effekt*. Dabei ist die Somnolenz auch nach höheren Dosen wesentlich geringer als nach gleichstark sedierenden Dosen von Hypnotika. Im Gegensatz zu diesen verändert Reserpin das EEG nicht wesentlich, es verhindert auch nicht durch Krampfgifte ausgelöste Krämpfe und erzeugt selbst in hohen Dosen keine tiefe Narkose. Die Aggressivität von Tieren und von Geisteskranken wird herabgesetzt.

Operative Ausschaltung verschiedener Hirnteile ließ vermuten, daß Reserpin einen Angriffspunkt im *Hirnstamm*, besonders im Gebiet des Hypothalamus hat. Sehr wahrscheinlich wurde die Lokalisation dadurch, daß die normalerweise im Mesenzephalon und Hypothalamus nachweisbaren Speicher für Noradrenalin, Dopamin und 5-Hydroxytryptamin (Serotonin) nach Vorbehandlung mit Reserpin entleert sind. Gleichzeitig mit der Entleerung verlieren die Gewebe ihre Bindungsfähigkeit für die Amine. Ob zwischen dem sedativen Effekt und der Senkung des Serotoningehaltes ein Zusammenhang besteht, ist nicht restlos geklärt. Eine Reihe von Befunden spricht für eine solche Beziehung. So hat zum Beispiel die reserpinähnliche Substanz Syrosingopin bei vergleichbarer antisymphatotoner Wirkung einen geringeren sedativen Effekt, gleichzeitig wird der Gehalt des Gehirns an 5-Hydroxytryptamin nur wenig verändert, während der Noradrenalinegehalt vermindert ist. Die peripheren sympathischen Nerven verlieren nach Reserpinvorbehandlung ihre Speicherkapazität für Noradrenalin (Näheres s. S. 26).

Wirkungsdauer. Nach Zufuhr von Reserpin erreichen die Amine in den Speichern erst nach einer Reihe von Tagen ihren Ausgangswert wieder. Die Veränderungen im Aminstoffwechsel, ebenso auch die pharmakologischen Wirkungen halten also nach einmaliger Zufuhr wesentlich länger an, als Reserpin selbst nachweisbar ist. Ob

im Zentralnervensystem hierfür dieselbe Ursache verantwortlich zu machen ist wie im peripheren Sympathikus (s. S. 26), ist bisher nicht klar. Bei täglicher Zufuhr der auch per os gut wirksamen Substanz wird der maximale Effekt erst innerhalb von Tagen oder Wochen erreicht. Nach Absetzen der Zufuhr klingt die Wirkung erst im Laufe von Tagen oder auch Wochen ab.

Nebenwirkungen. Durch den Ausfall des Sympathikus wird eine Reihe von Nebenwirkungen ausgelöst: Miosis, Ptosis der Augenlider, Sinusbradykardie mit Verlangsamung der atrioventrikulären Reizleitung, Steigerung der Drüsensekretion, Verstopfung der Nase, Diarrhoen. Darüber hinaus können nach größeren Dosen orthostatische Beschwerden, Verschlechterung einer Herzinsuffizienz, Hypothermien, Gewichtszunahme und im Zusammenhang mit der gesteigerten Säuresekretion auch gelegentlich Magengeschwüre auftreten. Bei längerer Zufuhr kommt es mitunter zu Symptomen des Parkinsonismus, wie Maskengesicht, Rigidität oder Tremor. Aber auch Muskelschwäche und -schmerzen, Angstzustände, Angstträume und schwere Depressionen sind beschrieben worden.

Über die *therapeutische Anwendung* von Reserpin wird bei der Hochdruckbehandlung ausführlich berichtet (s. S. 44), außerdem findet es bei den Neuroplegika (S. 156) Erwähnung.

Clonidin

Clonidin¹ steht chemisch und pharmakologisch anderen Imidazolin-Derivaten nahe, die auf Grund eines sympathomimetischen Mechanismus bei lokaler Applikation zur Schleimhautabschwellung führen (S. 21 und Tab. 1). Auch Clonidin wirkt peripher α -mimetisch, eine zentrale α -Rezeptoren-stimulierende Wirkung steht aber im Vordergrund. Die Substanz beeinflusst den zentralen Teil des Barorezeptor-Reflexes im Sinne einer erhöhten Empfindlichkeit. Die Aktivierung des Reflexes führt zur Bradykardie, zur Verminderung des Herzschlagvolumens und auch zur Vasodilatation, infolgedessen sinkt der Blutdruck ab. Daher ist Clonidin zur Therapie der Hypertonie geeignet. Die Dosierung muß individuell eingestellt werden, die Tagesdosen liegen im Bereich von 0,15 mg bis einigen Milligramm unter klinischen Bedingungen. Bei plötzlichem Absetzen können drastische Blutdrucksteigerungen auftreten, die durch Gabe von α -Blockern gemildert werden. Als Nebenwirkungen sind bei der Clonidin-

Therapie vor allem Müdigkeit und Mund-Trockenheit zu beobachten.

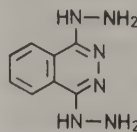
Äthylalkohol und die dihydrierten Secale-Alkaloide¹ erweitern nur begrenzte Gefäßbezirke. Die hydrierten Secale-Alkaloide, die neben der peripheren, sympatholytischen Wirkung auch zentrale Kreislaufregulationen hemmen, können bei Durchblutungsstörungen therapeutisch verwandt werden. Über Dihydroergotamin s. auch S. 27. Der ebenfalls zentral bedingte gefäßerweiternde Effekt des Alkohols trägt sicher dazu bei, daß sich viele Patienten mit Claudicatio intermittens, pektanginösen Beschwerden oder anderen Durchblutungsstörungen nach mäßigem Alkoholgenuß wohler fühlen. Der Arzt sollte vielleicht erwägen, ob unter solchen Umständen Äthylalkohol als Pharmakon anzusehen und zu verwenden ist. Über die gefäßerweiternde Wirkung von Pyretika s. S. 115.

Anhang

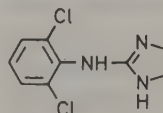
Von einigen Pharmaka sind die Angriffspunkte nicht genügend bekannt, um sie in ein System sinnvoll einzuordnen. Im folgenden werden Substanzen besprochen, welche die Funktion des vegetativen Nervensystems beeinflussen und für die Therapie von Hypertonie oder Durchblutungsstörungen eine gewisse Bedeutung haben.

Die *Hydralazine* erweitern die Blutgefäße vorwiegend direkt und beeinflussen möglicherweise vegetative Zentren. Daraus resultiert eine Blutdrucksenkung; daneben erregen sie die β -Rezeptoren in geringem Ausmaß und hemmen den vasokonstriktorischen Effekt einiger Pharmaka. Obgleich der Blutdruck absinkt, nimmt die Nierendurchblutung zu.

Die *Nebenwirkungen* der Hydralazine sind zum Teil auf die Blutdrucksenkung (Kopfschmerzen, Schwindel, Schwächegefühl, Zitterigkeit, Parästhesien in den Extremitäten) und zum Teil auf das relative Überwiegen des Parasympathikus zurückzuführen (Nausea, Erbrechen, Diarrhoen, intestinale Spasmen, Magenulkusentste-



Dihydralazin²
1,4-Dihydrazino-phthalazin



Clonidin³
2-(2,6-Dichlorphenylamino)-2-imidazolin

¹ Catapresan®

¹ Hydergin®

² Nepresol®

³ Catapresan®

hung). Da die Kreislaufreflexe abgeschwächt sind, kann ein orthostatischer Kollaps auftreten. Daneben werden lokalisierte Ödeme und allergische Reaktionen beobachtet. Nach langdauernder Zufuhr hoher Tagesdosen (mehr als 0,4 g) können Symptome einer rheumatoiden Arthritis auftreten. Wird die Hydralazinzufuhr jetzt nicht unterbrochen, entwickelt sich in fast 10% der Fälle das Bild eines Lupus erythematodes acutus, der nach Absetzen des auslösenden Medikamentes mit Corticosteroiden beherrschbar ist. Mitunter auftre-

tende Parästhesien oder periphere Neuritiden beruhen auf einer Antivitamin B₆-Wirkung der Hydralazine, die durch Gaben von Vitamin B₆ gebessert werden können.

Die Hydralazine sind zur *Therapie* der Hypertonie (s. S. 44) und peripherer Durchblutungsstörungen geeignet. Wegen der Nebenwirkungen empfiehlt sich die Kombination mit anderen Hochdruckmitteln. Im Handel liegt ein Mischpräparat vor, das auf 0,1 mg Reserpin 10 mg Dihydralazin enthält¹.

Glatte Muskulatur

Die glatte Muskulatur läßt sich auf zwei verschiedene Arten pharmakologisch beeinflussen: 1. Durch eine Einflußnahme auf das vegetative Nervensystem einschließlich der Überträgersubstanz und der entsprechenden Rezeptoren. Die pharmakologische Wirkung ist hierbei abhängig davon, wie der Sympathikus bzw. Parasympathikus an einem bestimmten Organ wirkt. Diese Möglichkeiten sind ausführlich im Kapitel „Pharmaka des vegetativen Nervensystems“ besprochen. 2. Durch eine Einwirkung auf die glatte Muskelzelle selbst. Die Substanzen, die die Muskelzelle unabhängig vom vegetativen Nervensystem beeinflussen, bedürfen zu ihrer Wirkung nicht der Vermittlung durch vegetative Nerven, Überträgersubstanzen oder Rezeptoren. Sie sind daher keine kompetitiven Antagonisten gegenüber den Überträgersubstanzen Acetylcholin und Noradrenalin oder den Analogsubstanzen. Es gibt Substanzen, die erregend wirken, wie auch Verbindungen, die den Tonus der glatten Muskulatur herabsetzen (Spasmolytika).

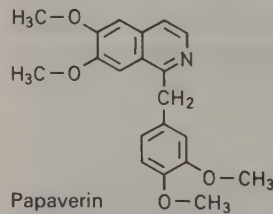
Den glatten Muskel hemmende Pharmaka (Spasmolytika)

Papaverin

Papaverin ist ein Alkaloid, das in einer Konzentration von durchschnittlich 0,8% im Opium enthalten ist. Es leitet sich ebenso wie Morphin vom *Isochinolin* ab (vgl. hierzu S. 116), hat aber keine zentrale Wirkung.

Papaverin wirkt erschlaffend auf die glatte Muskulatur, unabhängig von ihrer vegetativen Innervation. So sprechen die Gefäßmuskeln einschließ-

lich Koronar- und Hirngefäße, die Muskulatur der abführenden Gallen- und Harnwege, die Bronchial- und Darmmuskulatur mit einer Verminderung ihres Tonus auf Papaverin an. Besonders ausgeprägt ist die Papaverinwirkung dann, wenn ein *Spasmus*, also primär eine Tonussteigerung der glatten Muskulatur vorliegt. In der Abb. 20 ist als Beispiel die Durchbrechung eines Barium-Ionen-Spasmus durch Papaverin an der isolierten Darmmuskulatur gezeigt.



Therapeutische Anwendung kann Papaverin immer dann finden, wenn Tonuserhöhungen der glatten Muskulatur vorliegen, wie Krampfstände im Gebiet des Magen-Darm-Kanals, des Uterus, der Bronchien, der Gallen- und Harnwege. Obwohl es aus dem Intestinaltrakt resorbiert wird, ist eine parenterale Zufuhr oder rektale Zufuhr vorzuziehen, der notwendige Dosenbereich liegt zwischen 0,05 und 0,2 g mehrmals täglich. Die intravenöse Injektion hat langsam zu erfolgen, weil störende Nebenwirkungen kardiovaskulärer Art auftreten können: am Herzmuskel selbst wirkt Papaverin chinidinartig (Verminderung der Leitungsgeschwindigkeit, Verlängerung der Refraktärpe-

¹ Adelphan®

riode, eventuell Arrhythmien) und durch periphere Vasodilatation blutdrucksenkend. Die durch periphere Vasodilatation erzeugte allgemeine Blutdrucksenkung kann bei peripheren Durchblutungsstörungen trotz maximaler Gefäßerweiterung des betreffenden Gebietes zu einer Verschlechterung der Durchblutung führen. Nach chronischer Zufuhr von Papaverin sind Leberfunktionsstörungen beobachtet worden.

Neben dem Alkaloid Papaverin gibt es *synthetische Substanzen*, die erschlaffend auf die glatte Muskulatur wirken. Zu den in die Praxis eingeführten Mitteln gehört der α -[N-(β -Diäthylaminoäthyl)-amino]-phenyl-essigsäure-isoamylester¹, der ebenso wie Papaverin angewendet werden kann. Die „Nitrite“ setzen den Tonus der glatten Muskulatur ebenfalls herab, sie werden im Abschnitt „Angina pectoris“ besprochen (s. S. 59). Auch Nitroprussidnatrium läßt die Gefäßmuskulatur erschlaffen und senkt akut den Blutdruck (s. S. 45). – Bei intraarterieller Injektion rufen Adenosintriphosphat (ATP)² und Adenosindiphosphat (ADP) eine kurzdauernde Vasodilata-

tion in den zugehörigen Muskeln hervor; auch Adenosin ist in demselben Sinne wirksam. Nicotinsäure¹ erweitert nach intraarterieller Injektion nur die Hautgefäße.

Den glatten Muskel erregende Pharmaka

Hypophysenhinterlappenhormone

Beide Hypophysenhinterlappenhormone Oxytocin und Vasopressin erregen die glatte Muskulatur direkt. Die Oxytocinwirkung ist dabei vorwiegend auf die Uterusmuskulatur beschränkt. Dieser Uteruswirksamkeit des Oxytocin kommt sicherlich eine physiologische und zusätzlich eine pharmakologische Bedeutung zu. Dagegen erregt Vasopressin alle glatten Muskeln gleichmäßig, die physiologische Bedeutung des Vasopressin scheint nicht an diese Wirkung gebunden zu sein, sondern dürfte in der Beeinflussung der Nierenfunktion liegen (s. S. 83).

Oxytocin²

Dieses Hormon ist ein Oligopeptid aus acht Aminosäuren, von denen fünf einen Ring bilden. Die Synthese des Peptids ist möglich und wird industriell zur Herstellung von Oxytocinpräparaten ausgenutzt (Formel s. S. 167).

Oxytocin erregt die glatte Muskulatur des Uterus *in vivo* und *in vitro*, die Empfindlichkeit des Organs ist sehr variabel und hängt von verschiedenen Faktoren ab: Speziesesigentümlichkeiten, hormoneller Zustand des Organismus, Funktionszustand des Uterus (Graviditätsphase). Niedrige Oxytocinkonzentrationen erzeugen rhythmische Kontraktionen, hohe können zur Dauerverkürzung der Uterusmuskulatur (Tetanus uteri) führen. Während der Gravidität ändert sich die Empfindlichkeit gegenüber Oxytocin erheblich: sie ist sehr gering am Beginn, steigt gegen Ende an und erreicht ein Maximum zum Geburtstermin. Ob die Steigerung der Oxytocinempfindlichkeit gegen Ende der Schwangerschaft und eine Zunahme der Oxytocinkonzentration im Blut einen bestimmenden Faktor für die Einleitung der Geburt darstellen, ist noch nicht klar.

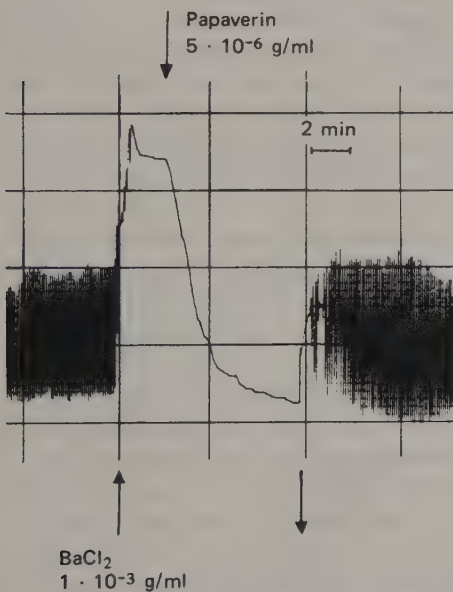


Abb. 20. Einfluß von Barium-Ionen und Papaverin auf die Pendelbewegungen des Kaninchenjejunums. Die Registrierung erfolgte isotonisch mit einem mechanoelektrischen Umwandler auf einem Direktschreiber. Barium-Ionen wirken erregend, Papaverin wirkt spasmolytisch.

¹ Avacan® ² Triadenyl®

¹ Niacin, Niconacid®

² Orasthin® und das synthetische Präparat Syntocinon®

Da Oxytocin im Intestinaltrakt schnell zerstört wird, muß es parenteral zugeführt werden. Auch im Blut erfolgt der Abbau durch Peptidasen rasch, so daß die Wirkung einer Injektion flüchtig ist. Es ist daher meistens zweckmäßiger, Oxytocin in Form von Dauerinfusionen zuzuführen. Bevor die Reinsubstanz erkannt wurde, lag der Standardisierung der oxytocischen Wirkung von Hypophysenhinterlappenhormon ein Standardpulver zugrunde, heute entsprechen 450 bis 500 IE* 1 mg Oxytocin. Die *klinische Dosierung* liegt bei 1 bis 3 IE für eine Injektion, für Infusionen bei 0,005 bis 0,02 IE/min und Patientin. Intranasale oder transbuccale Zufuhr ist möglich, die Dosierung aber schwierig.

Aus der Empfindlichkeit des Uterus zum Zeitpunkt der Geburt ergeben sich die *Indikationen* für Oxytocin: Einleitung der Geburt bei Gefahr der Übertragung, Verstärkung der Wehen bei wehenschwachem Uterus, zur Kontraktion des Uterus im Anschluß an eine Schnittentbindung und bei Blutungen post partum aus einem atonischen Uterus. Die Applikation hoher Dosen von Oxytocin im Beginn der Geburt ist nicht empfehlenswert.

Neben der Uterusmuskulatur reagiert auf Oxytocin auch die glatte Muskulatur der *Milchdrüse* (Myoepithelium mammae). Die in der Drüse vorhandene Milch wird ausgepreßt („galaktokinetische“ Wirkung), die Milchproduktion selbst aber nicht gefördert.

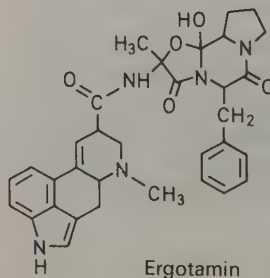
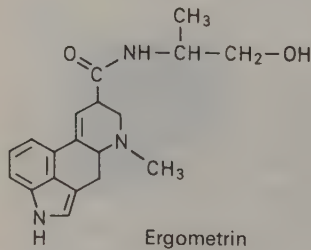
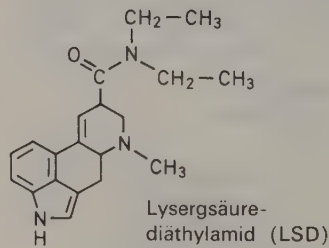
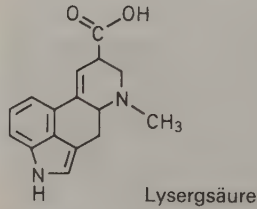
Vasopressin¹

An dieser Stelle soll nur die erregende Wirkung des injizierten Vasopressin auf die glatte Muskulatur besprochen werden (s. sonst S. 83). Diese Wirkung trifft auf *alle glatten Muskeln gleichmäßig* zu: der Tonus aller Hohlorgane wird erhöht. Nach Zufuhr von Vasopressin steigt der Blutdruck durch Vasokonstriktion an, der Tonus des Darmes und die Peristaltik werden erhöht, und ebenso steigt der Tonus in den abführenden Gallen- und Harnwegen. Die Koronargefäße verhalten sich wie alle anderen Gefäße: nach Vasopressin tritt eine Koronarkonstriktion auf. Die eventuelle Provokation von stenokardischen Erscheinungen begrenzt die Anwendung von Vasopressin als muskelstimulierendes

* Eine IE (internationale Einheit) entspricht einer Vögtlin-Einheit

¹ Tonephin®. In den meisten Fällen genügen die Hinterlappengesamtextrakte, zum Beispiel Hypophysin®

Mittel. Es kann aber mit Vorsicht für folgende *Indikationen* angewendet werden: bei postoperativem oder medikamentös bedingtem paralytischem Ileus oder bei Blasenatonie, selten noch bei paralytischem Gefäßkollaps in Kombination mit Sympathomimetika als Dauerinfusion, besonders bei Kollapsformen, die auf Sympathomimetika allein nicht ansprechen. Herz- und Skelettmuskulatur werden von Vasopressin ebenso wie von Oxytocin direkt nicht beeinflusst. Die zur Erregung der glatten Muskulatur notwendigen Dosen von Vasopressin liegen höher als die antidiuretisch wirksamen Mengen, sie umfassen den Bereich von 3 bis 10 IE, übersteigen also die vom Hypophysenhinterlappen abgegebenen Mengen.



Secale-Alkaloide

Der auf Getreideähren schmarotzende Pilz *Claviceps purpurea* enthält neben einigen biogenen Aminen Alkaloide, die als Lysergsäurederivate untereinander nahe verwandt sind. Für die Therapie besitzen folgende Alkaloide Bedeutung: Ergometrin¹, Ergotamin², Ergotoxin und das halbsynthetische Methylergometrin³ (an Stelle von 2-Amino-propanol enthält das Molekül 2-Amino-butanol).

Wirkungsweise

Ergotamin und die Alkaloide der Ergotoxingruppe (Ergocristin, Ergocryptin, Ergocornin) wirken qualitativ gleich, Ergometrin unterscheidet sich dagegen in einigen Aspekten von den vorgenannten. Ergotamin erregt die glatte Muskulatur des Uterus und der Gefäße. Andere Organe mit glatter Muskulatur (wie Darm, Bronchien etc.) werden kaum beeinflusst. Die Wirkung auf den Uterus ist konzentrationsabhängig: geringere Konzentrationen rufen rhythmische Kontraktionen hervor oder erhöhen die Frequenz eines bestehenden Rhythmus; die Erschlaffung in den Pausen ist jeweils noch vollständig. Bei höheren Konzentrationen kann der Muskel nicht mehr erschlaffen, eine Erregung folgt kurzfristig der nächsten. Es liegt dann ein Tetanus uteri vor (Abb. 21). Dieser Secale-Effekt läßt sich sowohl in vitro wie in vivo auslösen. Die Empfindlichkeit der Uterusmuskulatur ist, wie beim Oxytocin, auch gegenüber den Secale-Alkaloiden stark vom Funktionszustand des Organs abhängig. Am empfindlichsten reagiert ein Uterus zur Zeit der Geburt. Ergometrin besitzt eine stärkere Wirkung als Ergotamin auf den Uterus, nach parenteraler Zufuhr reagiert die Uterusmuskulatur sofort, nach Ergotamin erst mit einer erheblichen Latenz. Vom Intestinaltrakt werden Ergometrin und Methylergometrin schnell und vollständig resorbiert, die Resorption von Ergotamin dauert sehr viel länger und ist unvollständig. Die orale Dosis für dieses Alkaloid liegt daher 5- bis 10mal höher als die parenterale. Die Wirkung aller Secale-Alkaloide klingt erst nach Stunden ab. Die Wirksamkeit der Ergotoxingruppe ist etwas schwächer als die von Ergotamin.

An der Gefäßmuskulatur wirkt Ergotamin erre-

gend, dieser akute *vasokonstriktorische Effekt* tritt schon bei uteruswirksamen Dosen auf und führt zur Blutdrucksteigerung auf Grund der peripheren Gefäßverengung. Diese blutdrucksteigernde Wirkung sollte bei der Anwendung von Ergotamin in der Geburtshilfe berücksichtigt werden. Die vasokonstriktorische Wirkung von Ergometrin und Methylergometrin ist viel schwächer, therapeutische Dosen verändern die periphere Durchblutung nicht. Chronische Zufuhr von Ergotamin kann durch ständige Vasokonstriktion die Akren ernsthaft schädigen, im Extremfall wird das Gewebe gangränös. Diese Schädigung scheint nicht allein durch die Dauererregung der glatten Muskulatur, sondern zusätzlich noch von einer Endothelverquellung mit eventueller Thrombenbildung unterhalten zu werden. Zur biologischen Testung von Secale-Präparaten wird übrigens die gangränäuslösende Wirkung benutzt, insbesondere am Hahnenkamm. Die Gangränbildung infolge unbewußter chronischer Zufuhr von Secale-Alkaloiden ist in moderner Zeit sehr selten geworden, weil das mit *Claviceps purpurea* infizierte Korn vor der Verarbeitung zu Lebensmitteln von diesem Pilz gereinigt wird. In früheren Zeiten sind epidemieartige Massenvergiftungen vorgekommen. Bei der akuten Ergotaminvergiftung treten neben der Vasokonstriktion und starken Diarrhoen auch Symptome von seiten des Zentralnervensystems auf: Kopfschmerzen, Nausea, Schwindel, Konfusion, Hemiplegie.

Indikationen

Die Secale-Alkaloide sind geeignet, den Uterus *in der Nachgeburtsperiode zur Dauerkontraktion* zu bringen. Die vornehmlichste Indikation ist dementsprechend eine Uterusatonie post partum: Blutungen nach Ausstoßung der Placenta, Lochialstauungen und mangelhafte Involution. Zur Kupierung von Uterusblutungen außerhalb der Schwangerschaft sind die Secale-Alkaloide von geringem Wert, da die Muskulatur dann ihnen gegenüber wenig empfindlich ist. Als wehenfördernde Mittel bei Beginn der Geburt sollten die Alkaloide nicht verwendet werden, weil die Gefahr eines Tetanus uteri zu groß ist; sie soll aber mit Methylergometrin geringer sein als mit Ergotamin. Es wird daher bisweilen bei Wehenschwäche und Versagen von Oxytocin eine sehr vorsichtige Therapie mit geringen Dosen von Methylergometrin empfohlen.

¹ Ergobasin®, Ergonovin® ² Gynergen® ³ Methergin®

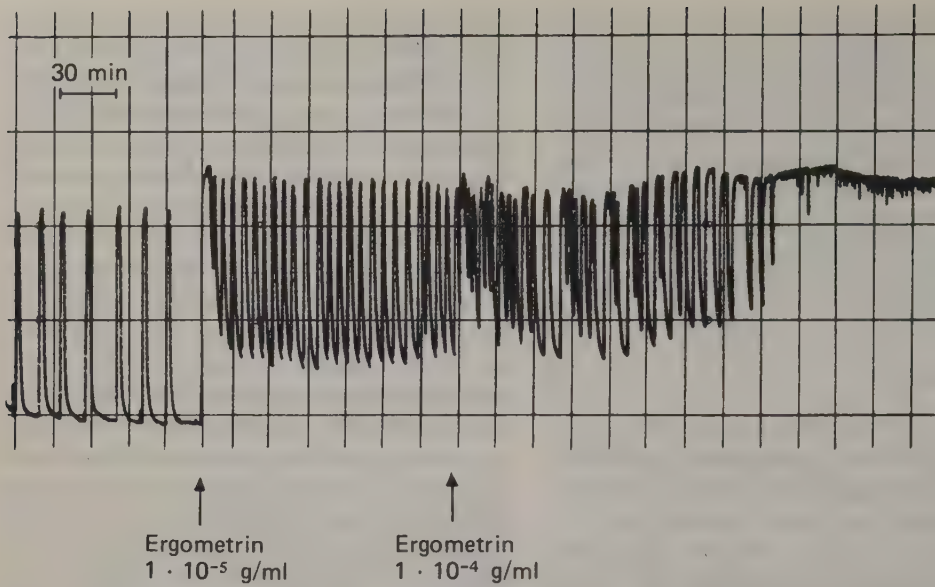


Abb. 21. Einfluß von Ergometrin auf die mechanische Aktivität des isolierten Meerschweinchen-uterus. Die Registrierung erfolgte isotonisch mit einem mechanoelektrischen Umwandler auf einem Direktschreiber. Ergometrin regt die „Wehentätigkeit“ an, in höheren Konzentrationen verursacht es eine Uteruskontraktur.

Die Anwendung von galenischen Zubereitungen ist obsolet, weil der Wirkstoffgehalt stark schwankt und die Resorption der Alkaloide unsicher ist. Wegen der relativ günstigen therapeutischen Breite ist dem Methylergometrin vor anderen Secale-Alkaloiden der Vorzug zu geben. Die Dosierung liegt bei 0,05 bis 0,1 bis 0,2 mg parenteral oder per os.

Gefäßerkrankungen und Hypertonie stellen *Kontraindikationen* für die Anwendung der Secale-Alkaloide dar. Ebenso sollen diese Alkaloide bei Vorliegen von Leber- und Nierenerkrankungen vermieden werden. Falls Methylergometrin während der Geburt gegeben wird (was es nicht sollte), muß absolut feststehen, daß kein Geburtshindernis vorliegt!

Wirkung auf das vegetative Nervensystem

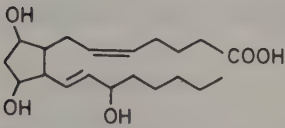
Ergotamin, Ergotoxin und die dihydrierten Abwandlungsprodukte, nicht dagegen Ergometrin wirken sympatholytisch durch Blockade der α -Rezeptoren. Diese Eigenschaft eines Teils der Secale-Alkaloide wird im Kapitel „Sympatholytika“ (S. 27) erörtert. Es sei hier nur darauf hingewiesen, daß Ergotamin an den Gefäßen zwei entgegengesetzte Wirkungen hat: 1. eine Vasokon-

striktion auf Grund der direkten Muskeleerregung und 2. eine Vasodilatation, bedingt durch den sympatholytischen Effekt. Welche der beiden Wirkungen überwiegt, hängt von den Bedingungen ab. Die vasodilatatorische Komponente ist im allgemeinen schwierig darzustellen. So hat sich Ergotamin als „vasodilatatorische Substanz“ auch in der Praxis nicht durchgesetzt. Günstiger liegen die Verhältnisse bei den dihydrierten Alkaloiden, weil diese Substanzen auf die glatte Muskulatur sehr viel schwächer erregend wirken, so daß die sympatholytische Komponente deutlich überwiegt. Neben der rein peripheren Wirkung tritt zusätzlich ein vasodilatatorischer Effekt auf, der durch eine Beeinflussung der zentralen Gefäßregulation ausgelöst wird (s. S. 33). Die Wirkung ist jedoch außerordentlich komplex, da vom Dihydroergotamin in kleinen Dosen ein tonisierender Effekt auf Kapazitätsgefäße beschrieben ist (s. S. 27).

Prostaglandine

Unter diesem Begriff werden Gruppen von zyklischen ungesättigten Fettsäuren zusammengefaßt, die ursprünglich in der Samenflüssigkeit nachgewiesen wurden, aber in vielen Organen

und Gewebsflüssigkeiten vorkommen. Besondere Bedeutung hat ihre Anwesenheit in entzündlichen Exsudaten. Prostaglandine stimulieren oder sensibilisieren die Schmerzrezeptoren für adäquate Reize (S. 109). Auch im Zentralnervensystem spielen sie eine wichtige Rolle, wie z.B. bei der Fieberentstehung (S. 115) und bei der Wirkung der Antipyretika (S. 110). Sie beeinflussen die glatte Muskulatur in verschiedener Weise. Ferner hemmen sie die Spontanlipolyse und die Lipolyse, die durch Katecholamine, Glucagon oder Theophyllin stimuliert wird. Prostaglandin $F_{2\alpha}$ und mit noch stärkerem Effekt E_2 erzeugen bei intravenöser Dauerinfusion (schneller Abbau in der Lunge) oder intrauteriner Gabe rhythmische Kontraktionen des graviden menschlichen Uterus. Auf diese Weise kann die Schwangerschaft zu jedem Zeitpunkt unterbrochen werden. Bei Wehenschwäche wird der Geburtsverlauf durch Prostaglandine beschleunigt. Prostaglandin E_1 und E_2 , als Aerosol zugeführt, erweitern beim Menschen die Bronchien, während $F_{2\alpha}$ hier kontrahierend wirkt.



Prostaglandin $F_{2\alpha}$

Anhang

Chinin

In niedrigen Konzentrationen steigert Chinin die Erregbarkeit der Uterusmuskulatur *in vitro* gegenüber erregenden Substanzen wie Oxytocin; Chinin selbst löst keine Kontraktur aus. Höhere Konzentrationen hemmen die Uterusmuskulatur, an glatter Muskulatur anderer Organe ist (ebenso wie am Herzen und der Skelettmuskulatur) ausschließlich die hemmende Wirkung zu beobachten. In Dosen, die zur allgemeinen Vergiftung des Organismus führen, kann es einen Abort auslösen.

Barium-Ionen

Barium-Ionen spielen in der Therapie keine Rolle. Sie werden jedoch in der experimentellen Pharmakologie benutzt, um den Tonus glatter Muskulatur zu erhöhen. Mit Papaverin oder ähnlich wirkenden Substanzen läßt sich dieser erhöhte Tonus wieder senken (Abb. 20). Neben der erregenden Wirkung auf die glatte Muskulatur zeigen Barium-Ionen ein digitalisähnliches Vergiftungsbild am Herzmuskel. Sie steigern auch die Er-

regbarkeit der Skelettmuskulatur und des Nervensystems. Diese Zunahme der Erregbarkeit in einer Reihe von Geweben wird vielleicht dadurch ausgelöst, daß Calciumatome aus spezifischer Bindung in der Zellmembran durch die chemisch verwandten Bariumatome verdrängt werden. Die Zellmembran verhält sich dann so wie im Calciummangel: sie ist übererregbar.

Bariumsulfat ist praktisch wasserunlöslich und damit ungiftig, es wird als Röntgenkontrastmittel verwendet. Da bereits 0,5 bis 1,0 g löslicher Bariumsalze tödlich sein können, muß das in großer Menge eingenommene Bariumsulfat sehr rein sein. Die Therapie einer Bariumvergiftung ist symptomatisch (Spasmolytika, Morphin, Parasympatholytika). Barium-Ionen, die sich noch im Magen-Darm-Kanal befinden, können durch orale Zufuhr von Sulfat-Ionen (Natriumsulfat bzw. Magnesiumsulfat) gefällt werden. Dadurch wird die Resorption verhindert.

Biogene Amine

Neben den beiden schon besprochenen biogenen Aminen Noradrenalin und Adrenalin sind für die Pharmakologie noch von Bedeutung Histamin und Serotonin. Ferner spielt vor allem im Gehirn Dopamin eine Rolle.

Histamin

Histamin ist in der Natur weit verbreitet: es kommt in Pflanzen (z.B. *Claviceps purpurea* und Haaren der Brennnesseln) und im Tierreich vor. Es findet sich zum Beispiel im Sekret stechender Insekten. Die Gewebe von Säugetieren enthalten wechselnde Mengen von Histamin, dabei ist die Verteilung auf die einzelnen Gewebe speziesspezifisch. Beim Menschen enthalten Lungen, Haut und Gastrointestinaltrakt die höchsten *Histaminkonzentrationen* (um 0,01 mg/g Gewebe). Das biogene Amin ist in einer biologisch inaktiven Form in den *Gewebs- und Blutmastzellen* gespeichert, die außerdem große Mengen an Heparin enthalten. Bei Antigen-Antikörper-Reaktion werden aus den Mastzellen Histamin und andere vasoaktive Stoffe freigesetzt.

Histamin wird aus der Aminosäure *Histidin* durch eine *Histidin-Decarboxylase* in den Zellen selbst gebildet, α -Methyl-Histidin hemmt diese Decarboxylierung kompetitiv und demnach die Entstehung von Histamin. Inaktiviert wird diese Substanz sehr schnell durch eine *Diaminoxidase* (Histaminase), enzymatische Acetylierung oder N-Methylierung am Imidazolring.

Pharmakologische Wirkungen

Durch Histamin wird ein Teil der *glatten Muskulatur* direkt erregt. So reagieren die Bronchial-, die Darm- und die Uterusmuskulatur mit einer Kontraktion. Für die Pathophysiologie besonders wichtig ist die *bronchokonstriktorische* Wirkung des Histamin (allergisches Asthma). Die Gefäßmuskulatur *in vivo* dagegen erschlafft in Anwesenheit von Histamin. Dieser *vasodilatatorische* Effekt ist die Ursache für die Blutdrucksenkung (s. Abb. 3) und den Kopfschmerz nach parenteraler Zufuhr von Histamin. Herz- und Skelettmuskulatur sind relativ histaminunempfindlich. Histamin erweitert die Kapillaren und steigert deren *Permeabilität* erheblich, so daß Plasma aus dem Gefäßbett in das Gewebe übergeht. Morphologisch wird eine Auflockerung der Kittleisten des Endothels beobachtet. Es entwickeln sich Ödeme, die von einer Bluteindickung begleitet sein können. Der chemische Mechanismus, welcher der Permeabilitätssteigerung zugrunde liegt, ist bisher nicht bekannt. Die Drüsen in der Magenschleimhaut werden durch Histamin sehr stark angeregt; diese *Sekretionssteigerung* durch Histamin ist unabhängig von der Innervation und resistent gegenüber den üblichen Antihistaminika (und Atropin). Dies scheint an einer Besonderheit der in der Magenschleimhaut lokalisierten Histaminrezeptoren zu liegen, denn auch an diesem Rezeptortyp läßt sich ein spezifischer Antagonismus mit einem neuartigen Antihistaminikum demonstrieren, dem Burimamid (s. Formelsammlung). Burimamid hemmt sowohl die durch Histamin als auch durch Gastrin ausgelöste Ma-

gensaftsekretion. Bei *intrakutaner* Applikation von Histamin (Brennnesselhaare, Insektenstich oder Injektion) tritt eine juckende Quaddel bzw. schmerzhaft Rötung auf (Kapillardilatation), die von einem Ödem begleitet wird (Permeabilitätssteigerung!). Dieses kann so stark werden, daß sich Schichten abheben und eine Blase entsteht.

Im Gewebe naszierendes, nicht das in den Mastzellen gespeicherte, Histamin scheint im Zusammenhang mit schnellem Wachstum von Zellen im Embryo, in heilenden Wunden, Tumoren usw. eine *physiologische* Bedeutung zu besitzen. Ob die permeabilitätssteigernde Wirkung von Histamin notwendig ist, um den Stofftransport durch Zellmembranen zu gewährleisten, ist nicht geklärt. Gut bekannt ist dagegen die Bedeutung von Histamin bei *allergischen Reaktionen*.

Für therapeutische Zwecke wird Histamin nicht angewandt. Zur *diagnostischen* Klärung verschiedener Achylieformen, vor allem bei Verdacht auf perniziöse Anämie, wird an Stelle von Histamin wegen geringerer Nebenwirkungen das Histaminanalogon Betazol¹ oder vor allem Gastrin (s. S. 88) gebraucht.

Histaminfreisetzung

Das in den Zellen gespeicherte und damit biologisch inaktive und vor dem Abbau geschützte Histamin kann aus dieser Bindung freigesetzt werden. Der primitivste Eingriff, mit dem das Amin aus seiner Fixierung befreit werden kann, ist die Zerstörung von Zellen, wie sie

¹ Histalog® = 3-(2-Aminoäthyl)-pyrazol

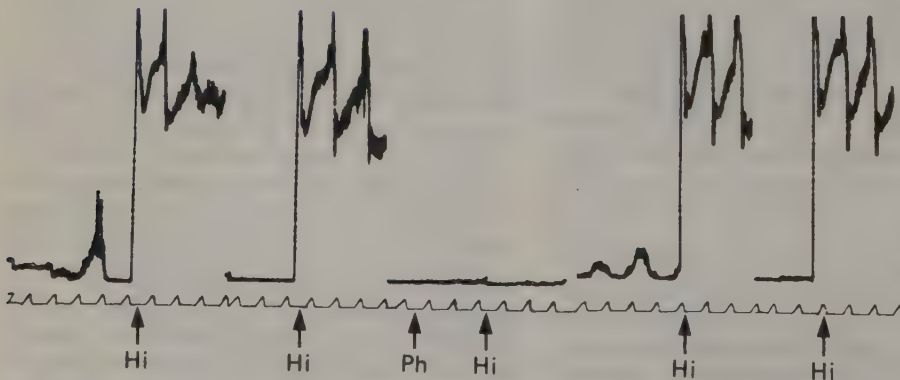


Abb. 22. Wirkung eines Antihistaminikum auf den Histamineffekt am isolierten Meerschweinchendarm, Hi Histamin 2×10^{-7} g/ml, Ph Pheniramin 2×10^{-6} g/ml. In Anwesenheit von Pheniramin ist die erregende Wirkung von Histamin aufgehoben.

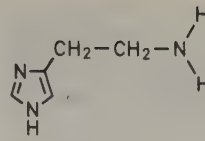
zum Beispiel bei großen Weichteilverletzungen vorkommt. Außerdem wird Histamin bei allergischen Reaktionen freigesetzt, deren Symptome sowohl bei lokalem als auch bei generalisiertem Auftreten weitgehend eben von dieser Histaminentfesselung geprägt werden. Auch Pharmaka können als Histaminliberatoren wirken. So sind störende Nebenwirkungen des d-Tubocurarin (Blutdrucksenkung, Bronchialspasmen, Glottisödem) durch körpereigenes Histamin bedingt. Ein stark wirksamer Liberator, der in der experimentellen Forschung vielfach angewendet wird, ist die Substanz 48/80, die durch Kondensation von p-Methoxyphenyl-äthyl-methylamin mit Formaldehyd entsteht. Die Histaminspeicher können durch 48/80 völlig entleert werden. Neben der Freisetzung von vorgebildetem Histamin trägt auch die schnelle Decarboxylierung von Histidin zur Erhöhung der aktuellen Histaminkonzentration bei (s. oben).

Durch chronische Zufuhr von Dinatrium-Chromoglykat¹ verlieren die pulmonalen Mastzellen die Fähigkeit, ihr Histamin freizusetzen. In diesem Zustand sind eingeatmete Allergene nicht mehr in der Lage, die allergische Reaktionsfolge, bei der neben Histamin noch Spasmogene freierwerden und an deren Ende die Bronchokonstriktion (Asthma bronchiale) steht, auszulösen. Daher bewährt sich Chromoglykat bei Asthma bronchiale (s. S. 44) und auch bei allergischer Rhinitis.

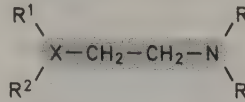
Antihistaminika

Antihistaminika sind Substanzen, welche die Wirkungen des Histamin in wechselndem Ausmaß zu hemmen vermögen. Ihre Angriffspunkte sind die „Histaminrezeptoren“ im Gewebe. Sie blockieren diese reversibel (Abb. 22), so daß Histamin nicht mehr mit den Rezeptoren reagieren kann (kompetitive Hemmstoffe); den Histaminabbau und die Freisetzung beeinflussen sie nicht. Ihre Affinität zu den Histaminrezeptoren ist wohl auf ihre chemische Verwandtschaft mit dem Histamin zurückzuführen (s. Formeln), wie aus dem Grundgerüst der Antihistaminika leicht zu entnehmen ist.

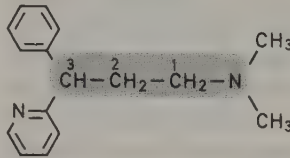
Eine optimale Antihistaminwirkung wird erzielt, wenn beide Substituenten am Stickstoff-CH₃-Gruppen sind. Das Atom X kann sowohl ein Stickstoff- als auch ein Sauerstoff- oder Kohlenstoffatom sein. Die mit R₁ und R₂ bezeichneten Substituenten (der „Kern“ des Antihistaminikum) müssen beide aus nicht zu kleinen Aryl- oder Aralkylgruppen bzw. Äquivalenten in polyzyklischen Ringen bestehen. Diese Seite des Moleküls be-



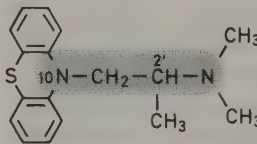
Histamin
4-(2'-Amino-äthyl)-imidazol



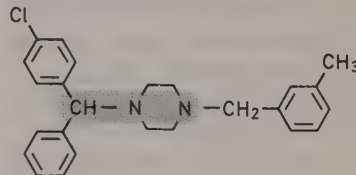
Grundgerüst der Antihistaminika:
(näheres siehe Text)



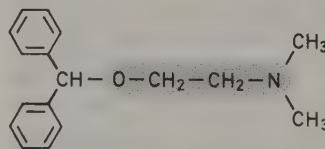
Pheniramin¹
3-Phenyl-3-(2'-pyridyl)-1-dimethylamino-propan



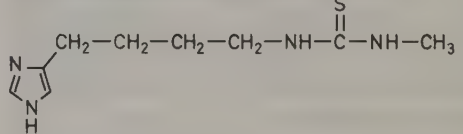
Promethazin²
10-(2'-Dimethylamino-isopropyl)-phenothiazin



Meclizin³
1-p-Chlorbenzhydryl-4-m-methylbenzyl-piperazin



Diphenhydramin⁴
β-Dimethylamino-äthyl-benzhydryl-äther



Burimamid
N-Methyl-N'-(4-(4-5)-imidazolyl-butyl)-thioharnstoff

¹ Intal® = Dinatriumsalz des 1,3-bis-(2-carboxy-4-oxo-chromen-5-yl-oxy)-propan-2-ol, Dinatrium-cromoglicicum

² Avil®

³ Bonamine®

⁴ Benadryl®

stimmt sekundäre Eigenschaften des Antihistaminikum. Das Grundgerüst kann völlig in ein Ringsystem eingebaut sein, ohne daß die biologische Wirkung verlorengeht. Einige typische Beispiele sind in der Formelsammlung aufgeführt.

Dem dargelegten Grundprinzip entsprechend ist eine sehr große Anzahl von Substanzen synthetisiert und als wirksame Antihistaminika erkannt worden. Der Therapeut kann sich auf wenige Präparate beschränken. Die Indikation für Antihistaminika ergibt sich aus dem Wirkungsmechanismus: jeder Zustand, in dem Histamin freigesetzt wird, also vor allem allergische Reaktionen (Urtikaria, angioneurotische Ödeme, Heuschnupfen, Serumkrankheit, Arzneimittelüberempfindlichkeitsreaktionen, mitunter auch bei Asthma bronchiale). Die Wahl des Präparates hängt vornehmlich von den Nebenwirkungen der einzelnen Substanzen ab. Das Zentralnervensystem wird von einigen Antihistaminika sedativ beeinflußt, durch andere erregt. Die individuelle Empfindlichkeit ist sehr unterschiedlich. Im vegetativen System können Störungen auftreten: stenokardische Erscheinungen, Magen-Darm-Beschwerden, Miktionsstörungen. Manche Antihistaminika haben leichte lokalanästhetische Wirkungen (geeignet zur lokalen Therapie bei allergisch bedingtem Hautjucken), auch atropin- und chinidinartige Effekte sind beschrieben. Falls bei einer Therapie sedative Nebenwirkungen erwünscht sind, so können Promethazin und Tripeleminamin¹ empfohlen werden. Antihistaminika mit sedativer Wirkung sind häufig mit Hypnotika in Mischpräparaten enthalten. Andere Präparate sind nicht sedativ wirksam oder besitzen eine leicht erregende Wirkung. Sie sind bei berufstätigen Menschen (Autofahrern!) vorzuziehen, z. B. Mebhydrolin². Diese Substanz kann bei extrem langer Anwendung zu extrapyramidalen Hyperkinesen führen, wie sie von anderen trizyklischen Verbindungen z. B. den Neuroleptika bekannt sind. Die Einzeldosen für den Erwachsenen liegen im Bereich 0,025 bis 0,1 g, in den allermeisten Fällen genügt die orale Zufuhr. Nur bei allergischen Schockzuständen ist die intramuskuläre (oder intravenöse) Injektion angezeigt.

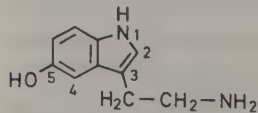
¹ Pyribenzamin = N,N-Dimethyl-N'-(2'-pyridyl)-N'-benzyl-äthylendiamin

² Omeril® = 3-Methyl-9-benzyl-2,2,3,4-tetrahydro-γ-carbolin

Einige Antihistaminika mit besonders ausgeprägter zentralnervöser Hemmwirkung sind als Antiemetika ausgezeichnet zu verwenden (s. S. 133). Der sedative Effekt kann außerdem zur Vorbehandlung bei Narkosen oder zur Beruhigung bei Erregungszuständen ausgenutzt werden (Promethazin). Die bei der Anwendung als Antihistaminikum oft störenden zentralen Wirkungen können durch Veränderungen am Molekül noch mehr in den Vordergrund des Wirkungsbildes gerückt werden. Auf diese Weise ist ein Teil der gebräuchlichen Psychopharmaka (s. S. 147) entstanden.

Serotonin

Neben Histamin enthalten primitive und hochentwickelte Spezies, so auch der Mensch, ein weiteres biogenes Amin, das Serotonin (5-Hydroxytryptamin, Enteramin). Es entsteht durch Hydroxylierung und Decarboxylierung aus der Aminosäure Tryptophan und wird durch die Aminoxydase zu 5-Hydroxyindolelessigsäure abgebaut und dann ausgeschieden. Serotonin liegt in manchen Geweben bzw. Zellen in hoher Konzentration vor, so in den enterochromaffinen Zellen der Darmschleimhaut. Neoplastische Entartung dieser Zellen wird als Karzinoid bezeichnet und ist durch periodische Überschwemmung des Organismus mit Serotonin und Kallikrein gekennzeichnet: vasomotorische Reaktion („flush“), asthmähnliche Anfälle, Diarrhoen, dazu pathologische Endokardveränderungen unklarer Genese. Ferner ist der hohe Serotingehalt mancher Hirnmabschnitte (vor allem Hypothalamus, Mittelhirn, Nucleus caudatus, Boden des 4. Ventrikels) auffallend. Das Vorkommen von Serotoninhaltigen („tryptaminergen“) Fasern im Gehirn führte



Serotonin

5-Hydroxy-3-(β-amino-äthyl)-indol,
5-Hydroxytryptamin

zu Forschungen über die physiologische Bedeutung dieses Amins, zumal andere Indolderivate bemerkenswerte Wirkungen am Zentralnervensystem auslösen (s. z. B. die „Psychotomimetika“, S. 148). Von den Blutzellen enthalten die Thrombozyten eine erhebliche Menge an Serotonin. Von Reserpin werden neben den Noradrenalin- auch die Serotoninspeicher teilweise bzw. völlig entleert. Durch Monoaminoxidase-Hemmstoffe wird der Abbau von Serotonin erschwert, dadurch steigt die Konzentration im Gewebe an. Da sowohl Reserpin wie auch die Monoaminoxidase-Hemm-

stoffe als Psychopharmaka Verwendung finden (s. S. 156, 157), mag dies als ein weiterer Hinweis für eine Bedeutung des Serotonin im Zentralnervensystem angesehen werden.

Die periphere Wirkung von Serotonin besteht vornehmlich darin, glatte Muskulatur zu erregen: die Gefäße, die Bronchien, der Darm und der Uterus kontrahieren sich in vitro nach Zusatz geringer Konzentrationen von 5-Hydroxytryptamin. Nach intravenöser Injektion steigt vor allem der pulmonale Blutdruck auf Grund der Vasokonstriktion an; während einer Dauerinfusion von Serotonin sinkt der systemische Blutdruck dagegen ab. Dabei mag die Auslösung des Bezold-Jarisch-Reflexes beteiligt sein, die auch nach Applikation von Veratrumalkaloiden (z. B. Protoveratrin) beobachtet wird. Die jeweilige Reaktion des Kreislaufes hängt weitgehend von der Ausgangslage ab. Skelet- und Herzmuskulatur und andere Gewebe werden von Serotonin kaum direkt beeinflusst.

Die erregende Wirkung des Serotonin an der glatten Muskulatur kann durch recht spezifische *Serotoninantagonisten*, wie zum Beispiel Lysergsäurediäthylamid, Methysergid¹ und Cyproheptadin² aufgehoben werden, von denen die beiden letztgenannten für die Therapie der Migräne Verwendung finden (s. S. 45). Nach Methysergid treten vielerlei uncharakteristische Nebenwirkungen auf, die leichter Natur sind und eventuell trotz weiterer Zufuhr vorübergehen. Es kann aber auch zu fibrotischen Veränderungen von Gefäßen kommen, die zu ernsthaften Komplikationen Anlaß geben (das Mittel ist daher kontraindiziert bei allen Gefäßerkrankungen). Nach langdauernder Zufuhr wurden fibrotische Veränderungen an verschiedenen Stellen des Körpers beobachtet, z. B. im Retroperitonealraum, aber auch an Herz und Pleura. Cyproheptadin hat zusätzliche Antihistamin- und leichte Atropinwirkung, dies erklärt einige Nebenwirkungen. Unklar ist die Ursache der appetitsteigernden Wirkung dieser Substanzen.

Peptide

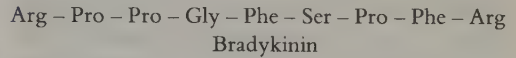
In Geweben und im Serum sind definierte Peptide enthalten, die unter bestimmten Bedingungen freigesetzt werden können und dann pharmakologisch wirksam sind. Im folgenden sollen einige Peptide, deren Strukturen bekannt sind, kurz besprochen werden. In Zukunft mag den Peptiden bzw. der Möglichkeit, ihre Freisetzung zu verhindern oder ihre Wirkung aufzuheben, eine therapeutische Bedeutung zukommen.

¹ Deseril® = 1-Methyl-D-lysergsäure-(2'-butanol-1')-amid

² Periactinol® = 1-Methyl-4-(5-dibenzo-a,e-cycloheptatrienyliden)-piperidin

Bradykinin

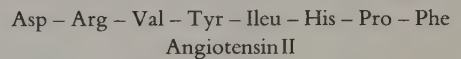
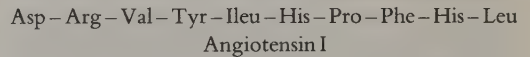
Diese Substanz wird wie auch andere „Kinine“ durch proteolytische Enzyme wie z. B. Plasmin, Trypsin, Schlangengift aus ihrer Bindung an Plasmaproteine freigesetzt, es handelt sich um ein unverzweigtes Nonapeptid folgender Zusammensetzung:



Es ist identisch mit Kallidin (Kinin) 9, das neben dem noch stärker gefäßwirksamen Kallidin (Kinin) 10, einem Dekapeptid, durch die Proteaseaktivität des Kallikrein¹ aus α -Globulinen freigesetzt wird. Bradykinin erzeugt Schmerz und wirkt auf die glatte Muskulatur: die meisten glattemuskuligen Organe reagieren mit einer Erregung, so der Darm und die Bronchien. Dagegen werden die Gefäße erweitert, gleichzeitig nimmt die Permeabilität zu. Die Kinine mögen bei allergischen und anaphylaktischen Reaktionen eine Rolle spielen, denn sie erzeugen bei absichtlicher Zufuhr analoge Effekte.

Angiotensin (Hypertension)

Aus den juxtaglomerulären Zellen der Niere (s. S. 76) kann unter bestimmten Bedingungen eine Substanz freigesetzt werden, die als Renin bezeichnet wird. Dieses wiederum bildet aus einer Vorstufe, die im Plasma vorhanden ist, das Angiotensin I, aus dem Angiotensin II entsteht. Die Angiotensine sind unverzweigte Peptide mit 10 bzw. 8 Aminosäuren.



Die angegebenen Formeln entsprechen den Angiotensinen aus dem Pferdeserum. Die Verbindungen aus Rinderserum unterscheiden sich durch eine Aminosäure, statt Isoleucin enthalten sie Valin.

Angiotensine wirken außerordentlich stark vasokonstriktorisch. Bereits 0,005 bis 0,01 mg intravenös injiziert, rufen beim Menschen eine deutliche Blutdrucksteigerung hervor. Der Effekt klingt in einigen Minuten ab, mitunter ist eine Noradrenalinfreisetzung beteiligt. Die Wasser- und Salzausscheidung wird durch Angiotensin vermindert, der Mechanismus dieses Effektes wird auf S. 76 näher erläutert. Es wird diskutiert, ob dem Renin-Angiotensin-Mechanismus möglicherweise die Schuld an der Blutdrucksteigerung bei Nierenerkrankungen zuzuschreiben ist. – Ein Handelspräparat, das an Stelle von Noradrenalin zur Blutdrucksteigerung verwendet wird, ist Angiotensinamid².

¹ Padutin® ² Hypertensin-Ciba®

Anhang

Therapie des Asthma bronchiale

Bei der Therapie des Asthma bronchiale ist es häufig notwendig, Mittel aus verschiedenen pharmakologischen Gruppen gleichzeitig oder abwechselnd anzuwenden. Da diese Erkrankung in hohem Ausmaß psychischen Einflüssen unterliegt, lassen sich zwar in bis zu 40% aller Fälle vorübergehend durch Placebogaben Erfolge erzielen. Auf der anderen Seite bedeutet dies aber auch, daß es gelingt, durch Tranquillantien eine „psychovegetative Entkopplung“ und damit eine Besserung des Asthmas zu erreichen. Der Asthmaanfall wird am besten durch Adrenalinum hydrochloricum¹ oder Adrenalinverwandte behandelt. Adrenalin wird in Dosen von 0,5 (bis 0,8) mg intramuskulär injiziert oder besser inhaliert. In den meisten Fällen ist die Inhalation von Isoprote-renol² (Isoprenalin)-Lösung erfolgreich. 3 bis 8 Tropfen der 1%igen Lösung werden im Handzerstäuber vernebelt, auf schwere kardiale Zwischenfälle sei nochmals hingewiesen (s. S. 23). Dieselbe Substanz kann auch perlingual zugeführt werden in Dosen von 10 bis 20 mg mehrmals täglich. Das nah verwandte Orciprenaline³ ist länger und auch per os wirksam, es bewährt sich im allgemeinen besser.

Manchmal ist auch die parenterale Gabe von Calcium oder die intravenöse oder rektale Zufuhr von theophyllinhaltigen Präparaten, zum Beispiel Aminophyllin⁴, erfolgreich. Bei dieser Therapie ist wohl nicht nur die broncholytische, sondern auch eine zentral erregende Wirkung beteiligt. Bei Kindern kann Ephedrin nützlich sein. Trotz des häufig ausgesprochenen Vagustonus ist Atropin nur in seltenen Fällen wirksam. Auch Antihistaminika haben meistens nur einen ungenügenden Effekt. Dagegen ist die lang dauernde Ausschaltung des allergischen Histamin-Mechanismus (S. 41) durch Dinatrium-Chromoglykat⁵ in etwa der Hälfte der Fälle von gutem Erfolg begleitet. Die Wirkung tritt unter Beibehaltung der bisherigen Therapie nach einigen Wochen ein. Dann können die Dosen der Broncholytika bzw. Glucocorticoide mehr oder weniger reduziert werden. Dieses Mittel wird durch Inhalation mehrmals täglich in einer Dosis von 20 mg appli-

ziert. Das mitunter noch empfohlene Morphin oder morphinähnlich wirkende Mittel sollten keine Verwendung finden, weil durch die Beeinträchtigung des Atemzentrums die Sauerstoffversorgung noch mehr verschlechtert wird. Wenn eine Unterbrechung psychovegetativer Mechanismen gewünscht wird, sollte die „psychovegetativ entkoppelnde“ Wirkung von Tranquillantien oder wenn nötig Chlorpromazin-Verwandten vorgezogen werden, die die Atmung nicht hemmen. Glucocorticoide, zum Beispiel Prednison oder Prednisolon, haben in Fällen von schwerem chronischen Bronchialasthma oft eine ausgezeichnete Wirkung. Die Dosen müssen aber möglichst bald reduziert werden. Eine Langzeitbehandlung mit diesen Substanzen sollte vermieden werden. Grundsätzlich ist auch die Zufuhr eines Glucocorticoids durch Inhalation möglich, in diesem Fall sind die systemischen Nebenwirkungen zurückgedrängt.

Beim Status asthmaticus muß zuerst eine extreme Sedierung des Patienten im Sinne einer funktionellen „vegetativen Dezentralisation“ durchgeführt werden. Dann kann eine intravenöse Injektion von Prednisolon-Natriumsuccinat 25 mg lebensrettend wirken. Vorher sind eventuell Aminophyllin 0,5 g oder Adrenalin 0,5 mg intravenös sehr langsam zu infundieren. Eine respiratorische Acidose und die immer drohende kardiale Rechtsinsuffizienz sind entsprechend zu behandeln.

Therapie der Hypertonie

Es ist möglich geworden, durch eine Kombination von Mitteln mit verschiedenem Angriffspunkt die medikamentöse Hypertoniebehandlung so erfolgreich zu gestalten, daß in vielen Fällen eine *wesentliche Verlängerung des Lebens erreicht* werden kann. Die *Therapie* muß allerdings *konsequent* durchgeführt werden. Sie ist bei der essentiellen und der nephrogenen Hypertonie grundsätzlich nicht verschieden. Allerdings ist das Ausmaß der Hypertonie für die Wahl der anzuwendenden Mittel von Bedeutung. Bei der essentiellen Hypertonie ist die Verwendung von „psychovegetativ entkoppelnden“ Pharmaka ebenso wie die scharfe Restriktion der Kochsalzzufuhr zweckmäßig. In jedem Fall von Hyper-

¹ Suprarenin®

³ Alupent®

⁵ Intal®

² Aludrin®

⁴ Euphyllin®

tonie werden heute neben der kochsalzarmen Diät Saluretika der Benzothiadiazingruppe gegeben, bei leichten Fällen genügt die Zufuhr solcher Mittel, zum Beispiel Chlorthalidon¹ 2 bis 3mal wöchentlich 100 mg per os. Bei ungenügendem Effekt dieser Therapie sind zusätzlich Mittel mit einem anderen Angriffspunkt zu wählen, zum Beispiel das häufig gut wirksame Reserpin² oder, wenn auch dieses nicht ausreicht, eine Kombination von Reserpin mit Dihydralazin³. Bei einer Kombination dieser Mittel kommt man jeweils mit kleineren Dosen der einzelnen Substanzen aus, so daß deren Nebenwirkungen vermindert werden. Die Saluretika verstärken die Wirkung aller anderen Antihypertonika und stellen eine möglicherweise verschwundene Ansprechbarkeit wieder her. Die Tagesdosen von Reserpin allein sind zum Beispiel 0,25 bis 1 mg, von Dihydralazin allein 50 bis 100 mg; bei einer Kombination genügen Tagesdosen von 0,3 mg Reserpin und 30 mg Dihydralazin*.

α -Methyl-dopa⁴, das wiederum einen anderen Wirkungsmechanismus hat, kann, kombiniert mit einem Saluretikum, in Tagesdosen von 0,5 bis 2 bis 3 g bei sonst therapieresistenten Fällen von Hypertonie mit gutem Erfolg und verhältnismäßig geringen Nebenwirkungen angewendet werden. Clonidin⁵ senkt nach Tagesdosen von 0,15 bis 1,2 mg per os den Blutdruck etwa in dem Ausmaß wie α -Methyl-dopa. Nur wenn die bisher genannten Mittel allein nicht ausreichen, sollte das im postganglionären Teil des Sympathikus angreifende Guanethidin⁶ Verwendung finden. Die Dosierung ist anfangs 10 mg täglich, später eventuell 30 bis 60 mg per os. Ganglienblocker wären nur noch bei akut lebensbedrohlichen hypertonen Krisen indiziert. Zu demselben Zweck kann Nitroprussidnatrium intravenös infundiert werden. Die Wirkung setzt sofort ein und klingt nach dem Absetzen schnell wieder ab (Dosierung individuell 0,02 bis 0,4 mg pro min).

Auch β -Blocker haben sich besonders bei zwei Hypertonie-Formen bewährt: 1. Hochdruck mit gleichzeitiger Tachykardie ohne Herzinsuffizienz, und 2. Hochdruck mit Hyperreninämie. Bei dieser Form läßt sich der Reninspiegel durch Propranolol¹ in Tagesdosen von 50–150 mg per os senken. Dadurch wird auch der Anstieg des Plasmareninspiegels kompensiert, der bei dieser Form der Hypertonie durch Kochsalzrestriktion oder Saluretika ausgelöst wird.

Therapie der Migräne

Da die Ursache der Migräne unklar ist und auch im Verlauf eines Migräneanfalles verschiedene pathologische Zustandsbilder vorkommen, ist die Behandlung schwierig. Leichte Anfälle können meistens durch große Dosen der üblichen Analgetika, wie Aminophenazon oder Phenazetin, abgemildert werden. Da nach den neueren Anschauungen der Migräneschmerz nicht wie früher angenommen auf einem Spasmus, sondern auf einer Dilatation der Hirngefäße beruht, werden Mittel verwendet, die eine Kontraktion dieser Gefäße verursachen. Zu diesem Zweck wird Ergotamin allein oder in Kombination mit Coffein² gegeben. In schweren Fällen, insbesondere wenn sie mit Erbrechen einhergehen, wird Ergotamintartrat³ in Dosen von 0,5 mg subkutan, wenn nötig, wiederholt injiziert. Dihydroergotamin scheint nicht genügend wirksam zu sein. Vermutlich spielt Serotonin bei der Entstehung des Migräneanfalls eine Rolle, denn es haben sich auch Serotoninantagonisten, wie vor allem Methysergid⁴ und ferner auch Cyproheptadin⁵ als wirksam erwiesen. Die Prophylaxe ist effektiver als der Versuch, den Migräneanfall bzw. Migräneäquivalente zu kupieren. Die Nebenwirkungen der Serotoninantagonisten sind oben aufgeführt. Clonidin⁶ (0,1 mg/die) prophylaktisch über Wochen gegeben reduziert bei einem Teil der Kranken die Anfallfrequenz.

¹ Hygroton®

² Sedaraupin®, Serpasil®

³ Nepresol®

⁴ Aldometil®, Presinol®, Sembrina®

⁵ Catapresan®

⁶ Ismelin®

* Diese Kombination ist in 3 Tabletten Adelphan® enthalten

¹ Dociton®, Inderal®

² Cafergot®

³ Gynergen®

⁴ Deseril®

⁵ Periactinol®

⁶ Catapresan®

Herz

Positiv inotrop wirksame Substanzen

Herzwirksame Glykoside

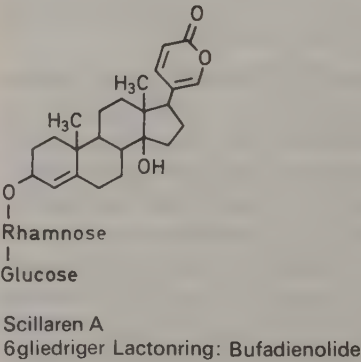
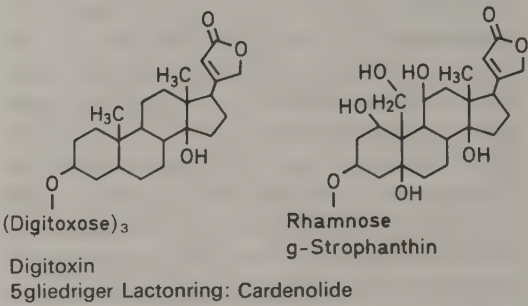
Die Substanzen dieser Gruppe, die im folgenden abgekürzt als „Herzglykoside“ bezeichnet werden, besitzen bestimmte pharmakologische und chemische Eigenschaften: Pharmakologisch sind sie charakterisiert durch einen positiv inotropen Effekt, chemisch durch einen sehr spezifischen Aufbau: eine Steroidstruktur mit ungesättigtem Laktonring und ätherartig gebundenen Zuckermolekülen.

Vorkommen

Herzglykoside werden in *verschiedenen Pflanzen* gefunden, zum Beispiel in *Digitalis purpurea* und *Digitalis lanata* (roter und wolliger Fingerhut), *Strophanthus Kombé* und *Strophanthus gratus*, *Urginea (Scilla) maritima* (Meerzwiebel), *Adonis vernalis* und *Convallaria majalis* (Maiglöckchen). Insgesamt sind einige Hundert herzwirksame Glykoside bekannt. Im Fingerhut liegen die Glykoside gebunden an ein Molekül Glucose (*Digitalis purpurea*) oder je ein Molekül Glucose und Essigsäure (*Digitalis lanata*) vor: genuine Glykoside. Die Glykoside ihrerseits bestehen aus dem Genin (oder Aglucon) und einigen Zuckermolekülen:

Chemische Struktur

Als Beispiel für den *chemischen Aufbau* der Herzglykoside seien Digitoxin, g-Strophanthin und Scillaren A abgebildet:

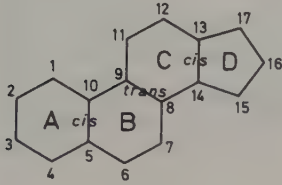


Tab. 2. Zusammenstellung des Aufbaues einiger Herzglykoside

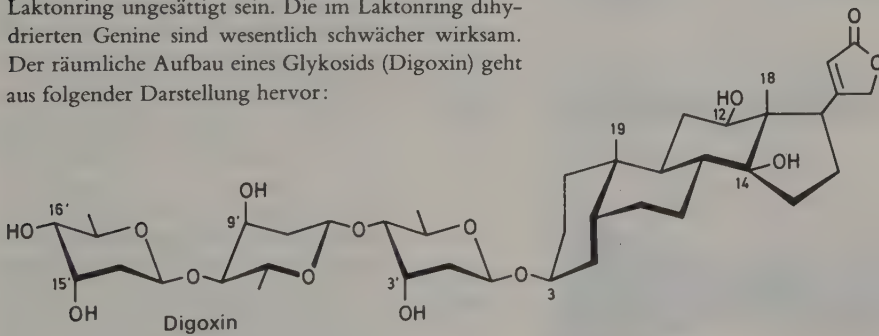
Genuines Glykosid	minus Zucker	ist gleich	Glykosid
Purpureaglykosid A	– Glucose		= Digitoxin
Purpureaglykosid B	– Glucose		= Gitoxin
Lanatosid A	– (Glucose + Essigsäure)		= Digitoxin
Lanatosid B	– (Glucose + Essigsäure)		= Gitoxin
Lanatosid C	– (Glucose + Essigsäure)		= Digoxin

Glykosid	minus Zucker	ist gleich	Genin
Digitoxin	– 3 Digitoxose		= Digitoxigenin
Digoxin	– 3 Digitoxose		= Digoxigenin
k-Strophanthosid	– (2 Glucose + 1 Cymarose)		= Strophanthidin
Scillaren A	– (1 Glucose + 1 Rhamnose)		= Scillarenin A
g-Strophanthin	– 1 Rhamnose		= g-Strophanthidin

Allen Herzglykosiden gemeinsam ist das Cyclopentanoperhydrophenanthren-Gerüst in bestimmter sterischer Anordnung mit folgenden Substituenten: in 3-Stellung eine OH-Gruppe, die mit Zucker veräthert ist, in 14-Stellung eine OH-Gruppe und in 17-Stellung der ungesättigte Laktoneering. Weitere Substituenten können in 5-, 10-, 11-, 12- oder 17-Stellung vorhanden sein. Je nachdem ob der Laktoneering 5- oder 6gliedrig ist, unterscheidet man Cardenolide (Digitalis-, Strophanthus-, Convallariaglykoside) und Bufadienolide (Scillaglykoside und herzwirksame Krötengifte).



Mit der bisherigen Darstellung sind aber noch nicht alle Bedingungen aufgezeigt, die erfüllt sein müssen, damit ein Steroid herzwirksam ist. Die Ringverknüpfung im Cyclopentanoperhydrophenanthren gestattet eine Reihe von räumlichen Isomeren, nämlich die cis- oder die trans-Verknüpfung. Folgende Ringverknüpfung ist für Herzglykoside charakteristisch: AB cis (wenn A durchhydriert ist), BC trans, CD cis. Damit unterscheidet sich diese Substanzgruppe wesentlich von anderen biologisch wirksamen Cyclopentanoperhydrophenanthren-Derivaten (Sexual- und Nebennierenrindenhormone, Gallensäuren). Weiterhin ist für eine Herzwirksamkeit Bedingung, daß der 17-Laktoneering und die 3-OH-Gruppe die β -Stellung besitzen. Ferner muß der Laktoneering ungesättigt sein. Die im Laktoneering dihydrierten Genine sind wesentlich schwächer wirksam. Der räumliche Aufbau eines Glykosids (Digoxin) geht aus folgender Darstellung hervor:



Die Frage, ob die Zucker für die Herzwirksamkeit grundsätzlich entscheidend sind, muß verneint werden, denn die zuckerfreien Genine wirken ebenfalls positiv inotrop. Die Zucker sind für das physikochemische Verhalten im Organismus von Bedeutung (Resorption, Verteilung, Abbaugeschwindigkeit etc.) und entschei-

den dadurch über die therapeutische Anwendbarkeit der betreffenden Glykoside. Chemische Veränderungen an den Zuckermolekülen, wie Acetylierung oder Methylierung, verändern die physikochemischen Eigenschaften der Ausgangssubstanz und damit ihr pharmakokinetisches Verhalten wie Resorption, Metabolismus und Elimination.

Die Zucker, die nach der Hydrolyse der Herzglykoside isoliert werden können, sind mit Ausnahme der Glucose sehr seltene Substanzen, zum Teil sind sie bisher nur in Verbindung mit den Herzglykosiden bekanntgeworden.

Therapeutische Wirkung

Die Hauptwirkung der Herzglykoside und ihrer Genine besteht in einer Förderung der *Kontraktionskraft* der Herzmuskulatur. Dieser positiv inotrope Effekt kann in vivo und am isolierten Herzgewebe in vitro nachgewiesen werden. In der Abb. 23 ist ein Versuch am isolierten Vorhof des Meerschweinchens dargestellt, der den positiv inotropen Effekt von g-Strophanthin zeigen soll. Die Stärke des positiv inotropen Effektes ist davon abhängig, welche Kontraktionsamplitude der Herzmuskel vor Zusatz des Glykosids bzw. Genins aufwies. Ein gut kontrahierender Muskel kann seine Kontraktionsamplitude prozentual weniger steigern als ein Muskel, der primär eine verminderte Kontraktionskraft aufweist, daher ist der Glykosideffekt besonders gut am insuffi-

zienten Herzmuskel zu demonstrieren (Abb. 24). Auf Grund des positiv inotropen Effektes wird ein insuffizientes Herz durch die Herzglykoside folgendermaßen beeinflusst: Kontraktionskraft und -geschwindigkeit (s. dp/dt in Abb. 24) nehmen zu, die Herzkammern werden besser ent-

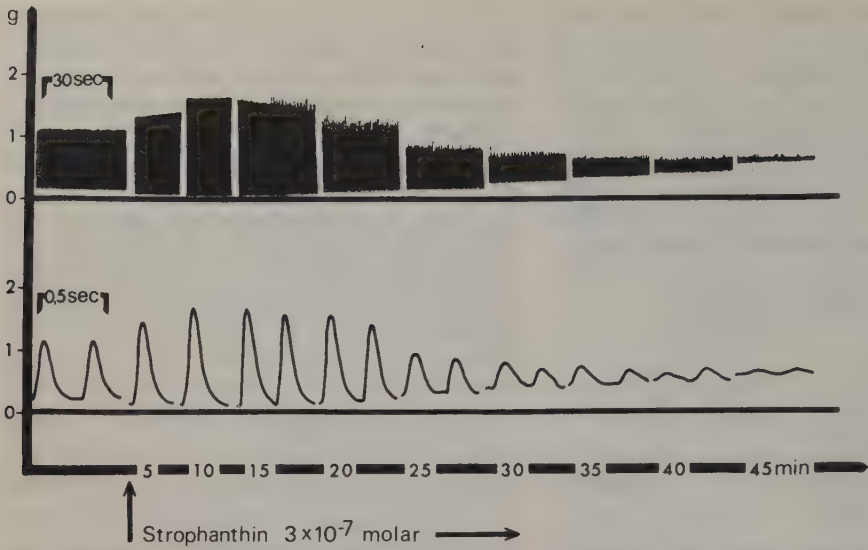


Abb. 23. Einfluß einer hohen Konzentration von g-Strophanthin (3×10^{-7} M) auf den elektrisch gereizten, isolierten Vorhof des Meerschweinchens. Registrierung der Kontraktionen mittels Dehnungsmeßstreifens auf einem Direktschreiber bei zwei verschiedenen Laufgeschwindigkeiten: oben langsame Registrierung, unten hohe Zeitaufösung, um den Verlauf einzelner Kontraktionen zu demonstrieren. Nach Zusatz von g-Strophanthin entwickelt sich zuerst der positiv inotrope Effekt (Zunahme der Kontraktionskraft, gleichbleibende Kontraktionsdauer), dann folgt die Glykosid-Intoxikation.

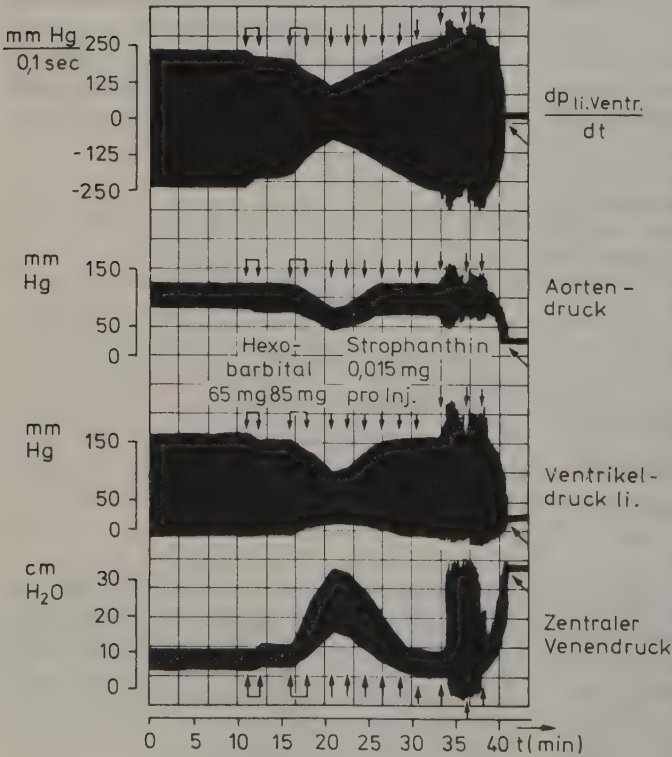


Abb. 24. Einfluß von Strophanthin auf die Kontraktionsfähigkeit des Herzens im Herz-Lungen-Präparat der Katze (3,5 kg). Synchrone Registrierung der Drucke über mechanoelektrische Umwandler auf einem Direktschreiber. Die Substanzen werden dem Herzen über das venöse Angebot zugeführt. Die Infusion von 150 mg Hexobarbital in ca. 7 Minuten ruft eine Herzmuskelinsuffizienz (beachte vor allem den zentralen Venendruck) hervor, die ohne therapeutischen Eingriff rasch zum völligen Herzversagen führen würde. Die Gabe von $5 \times 0,015$ mg Strophanthin in ca. 7 Minuten restituiert die Herzleistung auf das Ausgangsniveau; zusätzliche 0,015 mg Glykosids vermögen die Kontraktilität des Herzens darüber hinaus zu steigern (beachte die Anstiegs- und Abfallrate dp/dt des Ventrikeldruckes). Der weitere Zusatz von $3 \times 0,015$ mg Strophanthin führt über Herzirregularitäten in kurzer Zeit zum Herzstillstand (↘).

leert. Die Herzgröße nimmt ab. Die venöse Blutmenge, die in jeder Diastole aufgenommen wird, steigt an, dadurch sinkt der Venendruck. Die direkte Wirkung auf das Herz ist der eigentliche therapeutische Effekt der Herzglykoside.

Dieses rein muskuläre Ereignis wird noch weiter günstig durch eine *Abnahme der Herzfrequenz* beeinflusst, die unter der Glykosidtherapie auftreten kann. Dadurch steht der Füllung des Herzens während der Diastole mehr Zeit zur Verfügung, auch die Herzdurchblutung bessert sich (während der Systole fließt das Blut nicht im Koronarkreislauf). Der negativ chronotrope Effekt therapeutischer Dosen ist vorwiegend eine Folge der verbesserten Herz- und Kreislagsituation: der enddiastolische Ventrikeldruck und der erhöhte zentrale Venendruck mit entsprechender Vorhofdehnung sinkt ab. Eine direkte Beeinflussung der Schrittmacherfrequenz ist nur angedeutet vorhanden. Der Tonus des N. vagus ist erhöht (wohl im wesentlichen als Folge einer Sensibilisierung des Carotissinus) und damit an der Frequenzabnahme beteiligt. Ausgeprägt ist die Wirkung auf das Reizleitungsgewebe: die Leitungsgeschwindigkeit nimmt ab und damit die Überleitungszeit zu (im EKG längere PQ-Zeit). Die Refraktärperiode des Herzmuskels ist verkürzt.

Während der positiv inotropen Wirkung leistet das Herz mehr Arbeit, ohne daß der *Sauerstoffverbrauch* entsprechend ansteigt. Bei vorher insuffizientem Herzen wird mehr Arbeit geleistet, ohne daß der Sauerstoffverbrauch ansteigen muß. Man spricht daher von einer Ökonomisierung der Herzarbeit oder von einer Verbesserung der Energieausnutzung unter dem Einfluß von Herzglykosiden.

Der eigentliche *Wirkungsmechanismus*, der dem positiv inotropen Effekt der Herzglykoside bzw. Genine zugrunde liegt, ist noch nicht völlig aufgeklärt. Folgende hypothetische Angriffspunkte sind postuliert: im Herzstoffwechsel, am kontraktilen Protein und an der Natrium-Kalium-Verteilung durch Hemmung der Membran-ATPase. Schlüssige Beweise für diese Hypothesen konnten bisher nicht erbracht werden. Nach Befunden mit radioaktiven Ionen rückt der intrazelluläre Calciumstoffwechsel in den Vordergrund der

Betrachtungen über den Wirkungsmechanismus der Glykoside. Unter dem Einfluß therapeutischer Konzentrationen steht in der Zelle mehr labiles Calcium zur Verfügung, das während der Erregung eine bessere Aktivierung des kontraktilen Systems veranlaßt. Die Zunahme der labilen Calciumfraktion ist nicht, wie z. B. unter dem Einfluß von Adrenalin, durch einen vermehrten Einstrom von Calcium während des Aktionspotentials bedingt. Ob die Hemmung der Membran-ATPase (Natrium-Kalium-Pumpe) ursächlich mit der Zunahme der labilen Calciumfraktion verknüpft ist oder ein davon unabhängiges Ereignis darstellt, muß vorläufig offen bleiben.

Die chronische Herzmuskelinsuffizienz geht mit einer Wasser- und Natriumretention einher. Während der Herzglykosidtherapie werden das retinierte Wasser und die Salze ausgeschieden. Diese „*diuretische*“ *Digitaliswirkung* ist nicht renal bedingt, sondern auf die vermehrte Herzleistung und die darauffolgende Besserung des Kreislaufs zurückzuführen.

Der *therapeutische Effekt* der Herzglykoside bzw. Genine spielt sich *ausschließlich am Herzen selbst* ab. Glatte und Skelettmuskeln oder parenchymatöse Organe werden nicht beeinflusst. Die einzige resorptive extrakardiale Wirkung bei therapeutischen Dosen bildet das Digitaliserbrechen, das bei einem bestimmten Prozentsatz von Patienten auftritt. Es wird durch Einwirkung der Herzglykoside auf die Chemorezeptoren im dorsolateralen Vaguskern (Area postrema der Medulla oblongata) ausgelöst und ist damit unabhängig von der Applikationsform. Bei oraler Verabreichung der Herzglykoside sind infolge der lokalen Reizwirkung mit größerer Wahrscheinlichkeit Erbrechen, Nausea, Oberbauchbeschwerden und Diarrhoen zu erwarten. Galenische Zubereitungen wirken auf Grund der Begleitsubstanzen zusätzlich schleimhautreizend.

Toxische Wirkung

Die *therapeutische Breite* der Herzglykoside ist gering: ernste toxische Symptome treten auf, wenn die volltherapeutische Dosis um das 1,5 bis 3fache überschritten wird. Auf Grund der individuell recht unterschiedlichen Empfindlichkeit können

bei Patienten auch schon Nebenwirkungen (Arrhythmien, Erbrechen) auftreten, wenn der volle therapeutische Wirkspiegel noch gar nicht erreicht ist. Die toxischen Wirkungen manifestieren sich beim Menschen vor allen Dingen am Herzen.

Aus experimentellen Arbeiten ist bekannt, daß die Glykoside die Funktion der Zellmembran schädigen. Es handelt sich um die in der Membran lokalisierten *Ionen-pumpen*, durch deren Funktion die Gradienten für Natrium- und Kalium-Ionen aufrechterhalten werden. Die Herzglykoside hemmen die Aktivität dieses Mechanismus, damit verliert die Zelle Kalium-Ionen aus dem Intrazellulärraum und nimmt Natrium-Ionen auf. Dieser Effekt hat sich an vielen Gewebsarten und Tier-spezies demonstrieren lassen. Zusätzlich zur Hemmung der Ionenpumpen scheinen die Glykoside auch noch die

„passive“ Permeabilität der Zellmembran zu beeinflussen. Diese Beeinträchtigung der Membranfunktion tritt auch am Herzmuskel auf; die erforderlichen Konzentrationen liegen aber höher als diejenigen, die für die positiv inotrope Wirkung benötigt werden. Sie rufen toxische Erscheinungen hervor.

Als Beispiele für eine Intoxikation von Herzmuskulatur durch Herzglykoside sind in den Abb. 23 und 25 Versuche an isolierten Vorhöfen dargestellt. Zwei Vergiftungssymptome sind zu erkennen: die *Irregularitäten* und eine *Kontraktur*. Als Ursache für die Störung der elektrischen Eigenschaften der Membran dürfen wohl die oben beschriebenen Einflüsse der Herzglykoside auf die Ionenpermeabilitäten und die Hemmung aktiver Transportvorgänge angesehen werden. Die Kon-

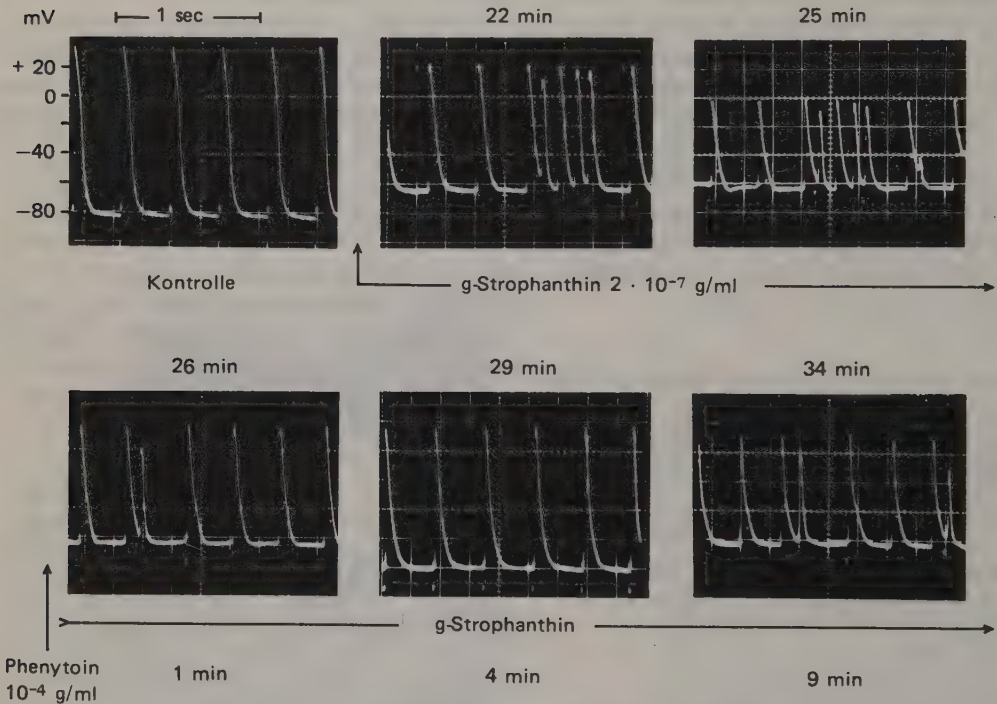


Abb. 25. Toxische Wirkung von Strophanthin an der Membran der Herzmuskelzelle. Versuch am isolierten Vorhof des Meerschweinchens, Ableitung der Aktionspotentiale und der Membranpotentiale mittels intrazellulärer Mikroelektroden. Das Präparat wird mit konstanter Frequenz gereizt (4 Hz). Das Kontrollbild zeigt ein Membranpotential von etwa -82 mV und ein Überschußpotential von etwa $+30$ mV. Dann wird das Organbad mit einer Tyrodelösung perfundiert, die eine toxische Strophanthinkonzentration ($2 \cdot 10^{-7}$ g/ml) enthält. Die beiden nächsten Bilder demonstrieren die Glykosidvergiftung nach 22 bzw. 25 Minuten Einwirkungszeit: Abnahme des Membran- und des Überschußpotentials, Labilität des Membranpotentials, die sich in spontanen Aktionspotentialen äußert. Zwischen dem 3. und 4. Bild wird Phenytoin in das weiter mit strophanthinhaltiger Lösung perfundierte Bad injiziert, in wenigen Minuten bessern sich die „elektrischen Eigenschaften“ der Membran erheblich: Das Membranpotential normalisiert sich, die Extrasystolie verschwindet. Dieser Phenytoineffekt tritt auf, obwohl weiterhin Strophanthin anwesend ist. Nach dem Auswaschen von Phenytoin tritt die Strophanthinintoxikation wieder auf (letztes Bild).

traktur des Herzmuskels ist möglicherweise durch eine Überflutung des Intrazellulärtraumes mit Calcium-Ionen bedingt. – Prinzipiell gleichartig wie in vitro verläuft die Glykosidintoxikation in vivo. Je nach Schwere der Vergiftung treten Senkung der ST-Strecke, Extrasystolen (meistens ventrikulären Ursprungs), partieller bzw. totaler Block und Tachykardien (im schwersten Fall ventrikuläre Tachykardie) auf. Die Arrhythmien werden ausgelöst durch die verzögerte Erregungsausbreitung im spezifischen Leitungssystem in Verbindung mit der verkürzten Refraktärperiode der Arbeitsmuskulatur. Der Tod wird meistens durch ein Kammerflimmern verursacht, bei der Obduktion wird das Herz in kontrahiertem Zustand vorgefunden. Der Kaliumgehalt des Herzmuskels ist vermindert, der Natriumgehalt erhöht. Bei Versuchstieren zeigten sich nach länger dauernder Glykosidvergiftung (Kumulation!) morphologisch faßbare, teilweise irreversible degenerative Veränderungen der Herzmuskelzellen.

Neben diesen Herzsymptomen treten bei der Vergiftung auch *extrakardiale* Glykosidwirkungen auf. Vom Zentralnervensystem her kann es neben leichten Erscheinungen, wie Benommenheit, Nausea, Kopfschmerzen, Farbensehen, Neuralgien, auch zu schweren Krankheitsbildern kommen (Konfusion, Sehstörung, Halluzinationen, Delirien, Krämpfe).

In diesem Zusammenhang mag darauf hingewiesen werden, daß es Spezies gibt, deren Herz digitalisresistent ist: so stirbt zum Beispiel die Ratte nach Zufuhr hoher Dosen von Glykosid nicht an der Herzvergiftung, sondern auf Grund der Hirnschädigung (Lähmung des Atemzentrums). – An einer Reihe anderer Gewebe läßt sich ebenfalls in vivo die oben beschriebene Ionenpumpenhemmung feststellen: die Skelettmuskulatur (Symptom: Muskelschwäche) und die Erythrozyten verlieren Kalium und nehmen Natrium auf. In den Tubuluszellen der Niere werden ebenfalls aktive Transportvorgänge gehemmt. In toxischen Konzentrationen haben Herzglykoside einen „saluretischen“ Effekt. Wie oben ausgeführt wurde, ist die bei der Therapie einer Herzinsuffizienz auftretende Wasser- und Salzausschwemmung nicht renal, sondern kardial bedingt.

Therapie der Vergiftung durch Herzglykoside. Das Leben eines mit diesen Glykosiden vergifteten

Menschen wird durch die obengenannten Symptome von seiten des Herzens bedroht. Da die Schwere der Herzvergiftung nicht nur von der Glykosidmenge abhängt, sondern auch proportional zur Konzentration der Calcium-Ionen und umgekehrt proportional zur Kaliumkonzentration im Gewebe ist, empfehlen sich folgende zwei „spezifische“ Maßnahmen: Infusion von Kaliumlösung (ca. 0,3%iges Kaliumchlorid in 5%iger Glucose- oder Laevuloselösung, bis insgesamt 5 g Kaliumchlorid), zumal Kalium-Ionen zusätzlich die Neigung zu heterotoper Reizbildung vermindern, und Senkung der Calcium-Ionen-Konzentration durch Infusion von Äthylendiamintetraessigsäure als Natriumsalz¹ oder durch Infusion von 3,8%iger Natriumcitratlösung (die maximale mögliche Zufuhr wird durch Auftreten von tetanischen Symptomen begrenzt). Die Therapie hat unter Kontrolle einer EKG-Schreibung zu erfolgen und ist individuell zu gestalten. Zusätzlich können symptomatische Maßnahmen erwogen werden (Hemmung der „Vagussensibilisierung“ durch Atropin, bei Herzblock Adrenalinverwandte, bei drohendem Kammerflimmern Procainamid intravenös, Sedierung des Patienten). Nach neueren Erfahrungen lassen sich die Herzirregularitäten bei Glykosid-überempfindlichen Patienten durch gleichzeitige Gabe von Phenytoin² recht gut unterdrücken. Ein tierexperimentelles Beispiel ist in der Abb. 25 dargestellt: Die schwere Glykosidintoxikation kann durch Phenytoin fast völlig normalisiert werden. Es sind Gaben von 0,1 bis 0,2 g per os täglich notwendig, falls eine hochakute Wirkung nicht benötigt wird. Ist dies jedoch der Fall, kann eine vorsichtige Infusion durchgeführt werden. Bei behutsamer Dosierung, die eben gerade ausreicht, um die Membranstabilität aufzuheben, wird übrigens der positiv inotrope Effekt der Glykoside nicht oder nur unwesentlich abgeschwächt. Infolge von Verteilungsphänomenen sinkt der Phenytoinspiegel im Blut auch nach i.v. Injektion in der 1. bis 2. Stunde fast auf Null ab. Schnelle Injektion großer Dosen von Phenytoin (0,4 bis 0,6 g) schädigt den Herzmuskel. Bei Vergiftungen mit Glykosiden, die langsam eliminiert werden und einen enterohepatischen Kreis-

¹ Edetat-Infusionslösung Hausmann® (Schweiz)

² Epanutin®, Phenhydan® (Lösungen), Zentropil® (Tabletten)

lauf aufweisen, besteht noch eine weitere Therapiemöglichkeit: durch orale Gabe von Adsorbentien kann die Glykosidmenge, die sich im Darm befindet ($\approx 40\%$ der gesamten Menge, die im Körper vorhanden ist) adsorbiert und damit der Rückresorption entzogen werden. Als Adsorbentien eignen sich *Carbo medicinalis* und *Cholestyramin*¹. Durch diese Maßnahme wird eine Digitoxin-Vergiftung verkürzt.

Indikationen

Die Herzglykoside sind unübertroffen in der Therapie der *Herzmuskelinsuffizienz*. Der therapeutische Erfolg ist aber weitgehend von der Ursache abhängig, die zur Insuffizienz geführt hat. Besonders günstig sprechen Fälle an, die infolge einer Arteriosklerose, eines Hochdrucks, eines Klappenfehlers oder infolge von Vorhofflattern bzw. -flimmern aufgetreten sind. Weniger gut kann ein Herzmuskelversagen nach einer rheumatischen Myokarditis beeinflusst werden. Kaum therapeutische Wirkung haben die Herzglykoside bei Insuffizienzen durch Diphtherietoxine oder Hyperthyreoidismus. Ein peripherer oder zentral bedingter Kreislaufkollaps ist primär keine Indikation für die Herzglykoside. Zusätzlich wird die Therapiechance noch jeweils davon mitbestimmt, ob es sich um eine tachykarde oder bradykarde Herzmuskelinsuffizienz handelt.

Da die Herzglykoside auch auf suffiziente Herzmuskulatur eine kontraktionsfördernde Wirkung ausüben, lassen sie sich prophylaktisch immer dann sinnvoll anwenden, wenn dem Herzen eine schwere Belastung zugemutet werden muß. Dies gilt besonders für Operationen mit kardialen Risiko.

¹ Cuemid®, Quantalan®

Eine seltene Indikation für die Herzglykoside ist ein *Vorhofflimmern* ohne Myokardinsuffizienz. In diesem Fall ist die Hemmung der Membranfunktion, nicht der positiv inotrope Effekt gewünscht. Falls andere Therapievorsuche gescheitert sind, kann eine kurzfristige Behandlung mit relativ hoher Dosierung versucht werden.

Schicksal im Organismus

Die *enterale Resorption* der verschiedenen Herzglykoside ist nach oraler Gabe sehr unterschiedlich. Das Ausmaß der Resorption variiert von Patient zu Patient; dadurch wird die exakte Dosierung bei allen Glykosiden unsicher, die nicht völlig resorbiert werden. Außerdem sind Geschwindigkeit und Ausmaß der Resorption von der pharmazeutischen Zubereitung abhängig z.B. Zerfallsgeschwindigkeit der Tablette, der Korngröße der Wirksubstanz und der Gegenwart von Adsorbentien (s. Biologische Verfügbarkeit S.262). Im folgenden sind Mittelwerte zur groben Orientierung angegeben. Es wird etwa folgender Prozentsatz einer einzelnen oralen Dosis resorbiert: Digitoxin als Reinsubstanz 100%, Digitoxin aus galenischen Zubereitungen von Digitalisblättern nur um 20%, genuine Digitalis-lanata-Glykoside 50 bis 60%, Digoxin 50 bis 70%, Acetyldigoxin 60 bis 80%, β -Methyldigoxin 60 bis 90%, Proscillaridin 20 bis 40%, Lanatosid C 20 bis 40%, Strophanthin um 2%.

Die Schnelligkeit des *Wirkungseintrittes* und die *Abklingegeschwindigkeit* sind ebenfalls sehr unterschiedlich für die einzelnen Glykoside. Eine Zusammenstellung der für die Therapie wichtigsten Daten ist für äquieffektive Dosen in der Tabelle 3 gegeben:

Tab. 3. Maximum der Wirkung und Eliminationsgeschwindigkeit bei verschiedenen Glykosiden (Anhaltswerte für individuell stark schwankende Größen)

Glykosid	Applikation	Einsetzen der Wirkung Minuten	Maximum der Wirkung Stunden	Ausscheidung pro die in %
Digitoxin	per os	—	12	10
Digitoxin	i.v.	30–60	8	10
Digoxin	per os	—	8	≈ 30
Digoxin	i.v.	5–20	3	≈ 30
g- oder k-Strophanthin	i.v.	3–10	1	≈ 60 –90

Wie aus der Größe des Wirkungsverlustes hervorgeht, kumulieren die Glykoside verschieden stark. Besonders ausgeprägt ist die Kumulation bei Digitoxin, praktisch gar nicht vorhanden bei Strophanthin. In der Abb. 26 sind Blutspiegelkurven nach einmaliger Gabe von g-Strophanthin und Digitoxin dargestellt. Die Kurven wurden mittels radioaktiv (^3H -)markierten Glykosiden an Patienten gewonnen. Die Kurven weisen zwei Komponenten auf: 1. ein schneller Abfall des Blutspiegels nach der intravenösen Gabe, sie spiegelt die Gewebsverteilung und die beginnende Ausscheidung wider, und 2. eine langsame Phase, die vorwiegend von der Ausscheidungsgeschwindigkeit bestimmt wird. Während sich Strophanthin und Digitoxin in der schnellen Komponente kaum unterscheiden, liegt das differente Verhalten in der Eliminationsphase auf der Hand. Da die Niere das Hauptausscheidungsorgan für Herzglykoside bzw. deren Metaboliten ist, führt eine Niereninsuffizienz zu einer verzögerten Elimination und damit zu höheren Plasmaspiegeln. Dies tritt am wenigsten bei Digitoxin in Erscheinung, bei dem die renale Ausscheidung ohnehin extrem langsam ist. Die „schlechte Verträglichkeit“ der übrigen Herzglykoside bei Nierenkranken ist dadurch plausibel.

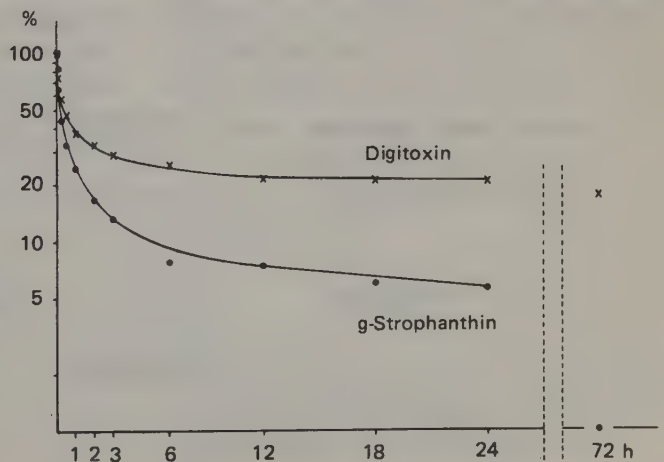
Zwischen der Eliminationsgeschwindigkeit der Herzglykoside (und ihrer Metaboliten) und der klinisch beobachteten Abklinggeschwindigkeit des therapeutischen Effektes besteht häufig eine Diskrepanz. Sie ist dadurch bedingt, daß auf der einen Seite das tatsächliche Verschwinden der Pharmaka aus dem Organismus gemessen wird, auf der anderen Seite aber die Geschwindigkeit

beobachtet wird, mit der sich die Herzinsuffizienz wieder entwickelt. Eine vorübergehende Suffizienz eines mäßig insuffizienten Herzens muß die gesamte Kreislaufsituation aber für längere Zeit bessern, als es der Anwesenheit des Glykosids entspricht, da die kardialen Ödeme ausgeschieden sind und der zentrale Venendruck abgesunken ist.

Die Herzglykoside verteilen sich gleichmäßig im Organismus, im Herzgewebe findet keine selektive Anreicherung statt. Das Verteilungsgleichgewicht zwischen dem Blut und dem Herzgewebe stellt sich relativ schnell ein, viel schneller jedenfalls, als der Blutspiegel durch Elimination abnimmt. Daraus folgt, daß für die Dauer der Herzwirkung allein die Elimination verantwortlich ist. Der Herzmuskel besitzt keine spezielle „Haftfestigkeit“ für einzelne Glykoside. Im Blut werden sie zum Teil an die Albumine gebunden: Digitoxin $\sim 95\%$, Digoxin $\sim 35\%$, Strophanthin $< 5\%$. Der Plasmaspiegel von Herzglykosiden läßt sich mit Hilfe neuerer Methoden bestimmen. Dabei haben sich bei therapeutischem Dosierungsschema z. B. für Digoxin Werte im Bereich von 1–2 Nanogramm/ml ($1-2 \times 10^{-9}$ g/ml) ergeben. Die Einstellung eines Patienten auf einen bestimmten Plasmaspiegel bietet aber keine Garantie für einen wirksamen bzw. unschädlichen Plasmaspiegel.

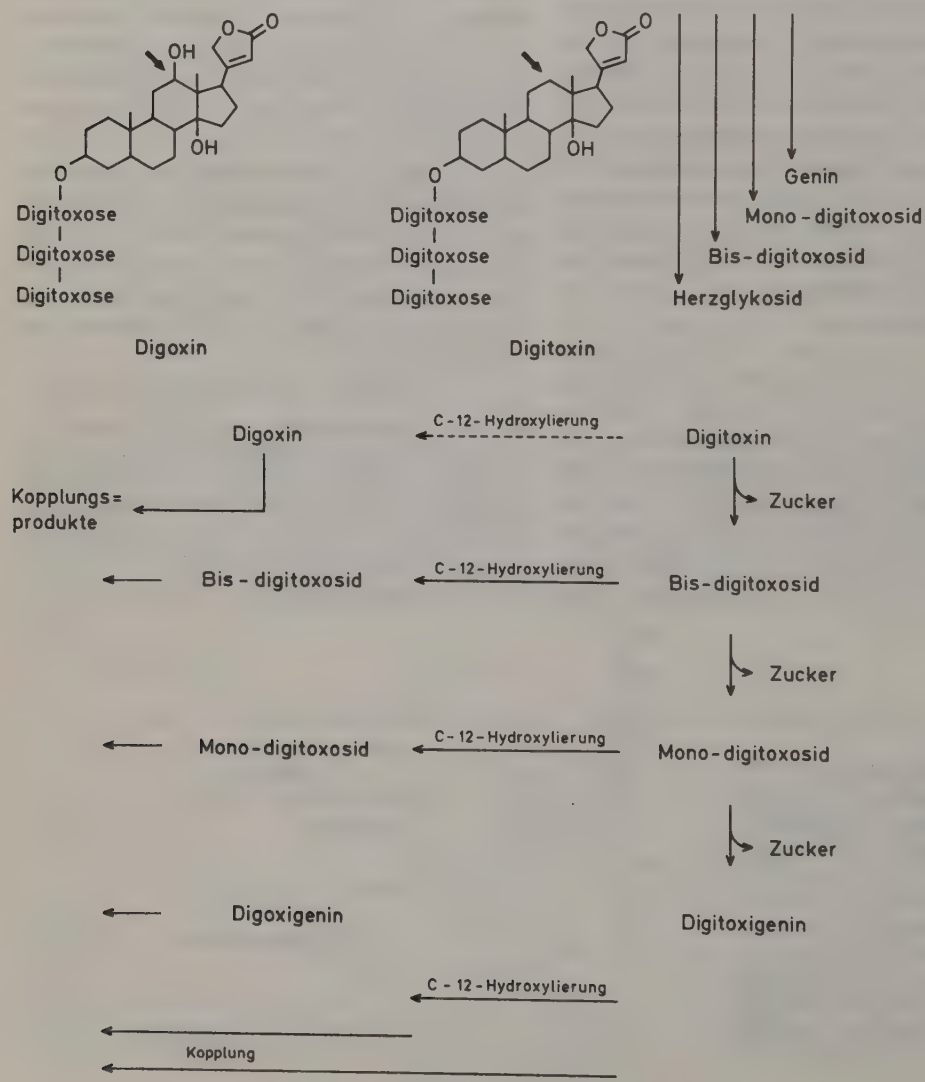
Die einzelnen Herzglykoside verhalten sich dem metabolischen Abbau gegenüber recht verschieden. g-Strophanthin wird vom menschlichen Organismus nicht verändert, obwohl es aufgrund der vielen Sauerstoff-Funktionen chemisch gesehen besonders labil ist. Wahrscheinlich kann aber das Strophanthinmolekül wegen mangelnder Lipoidlöslichkeit nicht in die metabolisch aktiven Kompartimente der Leberzellen eindringen.

Abb. 26. Blutspiegelkurven von Digitoxin und Strophanthin nach einmaliger intravenöser Gabe in therapeutisch unterschwelliger Dosis. Um die geringen Konzentrationen meßbar zu machen, wurden ^3H -markierte Glykoside verwendet. Versuche am Menschen. Nach 72 Stunden ist g-Strophanthin aus dem Blut völlig verschwunden, während Digitoxin und seine Metaboliten noch gut nachweisbar sind. Näheres siehe Text



Es wird ausschließlich renal ausgeschieden. Digoxin verliert seine Herzwirksamkeit durch Kopplung. Die Kopplungsprodukte sind gut wasserlöslich und werden nach ihrer Entstehung in der Leber teils mit der Galle ausgeschieden, teils diffundieren sie in das Blut zurück und werden dann über die Niere ausgeschieden. Die Kopplungsprodukte, die in den Darm gelangen, werden während der Darmpassage langsam gespalten, ein Teil des wiederentstandenen Digoxin wird rückresorbiert, ebenso wie das Digoxin, das von der Leber unverändert in die Galle abgegeben worden ist. Dem kompliziertesten Abbau unterliegt Digoxin. Wie das Schema demonstriert, konkurrieren drei Prozesse miteinander: 1. Zuerst eine Zuckerabspaltung, 2. eine C-12-Hydroxylierung, damit ist ein Übergang von der Digitoxigenin-Reihe in die Digoxigenin-Reihe eingetreten, und 3. eine Kopplung der Metaboliten. Der metaboli-

sche Abbau von Digoxin erfolgt wesentlich schneller, als die Wirkung einer Gabe dieses Glykosids abklingt. Diese scheinbare Diskrepanz findet ihre Erklärung durch das Auftreten herzwirksamer Metabolite, die Bis- und Monodigitoxoside von Digoxigenin, die relativ stoffwechselstabil sind. Unverändertes Digoxin kann den Organismus nicht verlassen, denn biliär sezerniertes wird vom Darm quantitativ resorbiert und glomerulär filtriertes Digoxin unterliegt ebenso einer völligen tubulären Resorption. Die Digoxinmetaboliten werden wiederum an Säuren gekoppelt und vorwiegend mit der Galle ausgeschieden, im Darm aber wieder gespalten und weitgehend rückresorbiert (enterohepatischer Kreislauf). Die Kopplungsprodukte können den Organismus als wasserlösliche Substanzen aber über die Nieren verlassen. Die lange Wirkungsdauer von „Digoxin“ (10% Wirkungsverlust/Tag) wird we-



sentlich durch das Auftreten herzwirksamer und relativ stoffwechselstabiler Metaboliten mitbestimmt. Weiterhin bedingen zwei Phänomene sozusagen eine Depotwirkung: 1. Digitoxin wird sich sofort nach Gabe aufgrund seiner Hydrophobie in den verschiedenen Geweben anreichern und nur langsam bei abfallendem Blutspiegel lipide Strukturen verlassen, und 2. ein größerer Anteil der im Organismus vorhandenen Glykosidmenge ist ständig im enterohepatischen Kreislauf unterwegs und damit einer endgültigen Ausscheidung entzogen.

Dosierung der Herzglykoside

Die Reinglykoside sind den galenischen Zubereitungen vorzuziehen. Die Wahl des Präparates wird sich vor allem nach der Dringlichkeit richten, mit der der Effekt gewünscht wird. Die beiden Extreme sind Strophanthin intravenös (Wirkungsmaximum nach 1 Stunde) und Digitoxin per os (Wirkungsmaximum nach 12 Stunden). Die Abklinggeschwindigkeit bestimmt die Höhe der Erhaltungsdosis. Je kleiner diese Geschwindigkeit ist, um so kleiner ist auch die Erhaltungsdosis im Vergleich zur Dosis, die am Beginn der Therapie gegeben werden muß, um die volle Digitalisierung zu erreichen (vergleiche dazu Abb. 68). Für den praktischen Gebrauch ist unter Berücksichtigung des täglichen Wirkungsverlustes und der täglich notwendigen Zufuhr der Begriff der Vollwirkddosis (Wirkspiegel) nützlich. Sie liegt zum Beispiel für Digitoxin, Digoxin und Lanatosid zwischen 1,2 und 2 mg, für Strophanthin, Scillaglykoside und Convallatoxin bei etwa 0,7 mg. Jedoch darf bei der Dosierung nicht zu schematisch vorgegangen werden. Entscheidend für das Dosierungsschema muß der klinische Erfolg sein. Da die Glykosidempfindlichkeit der Patienten sehr unterschiedlich ist und die Herzglykoside eine recht geringe therapeutische Breite

aufweisen, muß möglichst individuell dosiert werden: Jeder Patient muß eingestellt werden! Da nur Digitoxin vollständig und deshalb berechenbar resorbiert und nur sehr langsam eliminiert wird, sind nur bei diesem Glykosid Schwankungen des Wirkspiegels zu vermeiden. Deshalb sollte Digitoxin bevorzugt werden. Andererseits haben sich auch Digoxin und β -Acetyldigoxin in der Praxis bewährt. Nur muß berücksichtigt werden, daß die Digoxin-Resorption von der Darmdurchblutung und von der Geschwindigkeit der Darmpassage abhängig ist. Liegt eine beschleunigte Passage vor (wie auch bei einer Stauungsenteritis), muß mit einer verminderten Resorption gerechnet werden.

Hierin ist die Ursache zu suchen für die klinische Beobachtung, daß Digoxin bei Rechtsherzinsuffizienz „schlecht“ wirksam ist. Auch Pharmaka, welche den Transport des Magen-Darm-Kanals beeinflussen, fördern bzw. vermindern die Digoxin-Resorption.

Nur zwei Situationen erfordern andere Glykoside: 1. Bei hochakutem Herzversagen ist Strophanthin wegen seines schnellen Wirkungseintrittes indiziert, und 2. bei zentralem Erbrechen nach einem bestimmten Glykosid in Dosen, die unterhalb des benötigten Wirkspiegels liegen, sind andere Herzglykoside zu probieren.

Das an einem Zucker acetylierte Digoxin (α - oder β -Acetyldigoxin¹) ist etwas hydrophober als Digoxin und scheint besser resorbiert zu werden. Hinsichtlich des Metabolismus und der Herzwirksamkeit verhält sich Acetyldigoxin ebenso wie Digoxin. Dies wird auch dadurch dokumentiert, daß eine Herstellerfirma unter demselben Firmennamen in Tablettenform β -Acetyldigoxin und in Ampullen Digoxin verkauft*. Auch das β -Methyldigoxin² wird schnell-

Tab. 4. Anfangs- und Erhaltungsdosen einiger Glykoside

Herzglykosid	Beginn der Therapie (mg/die)		Erhaltungsdosis in mg/die oral
	oral	intravenös	
Digitoxin ¹	0,5–1,2	0,5–1,0	0,1 –0,2
Digoxin ² , Acetyldigoxin	1,0–2,0	0,5–1,0	0,25–0,6
g- oder k-Strophanthin ³	–	(0,25)–0,5	–

¹ Digimerck®, Purpurid®

² Lanitor®

³ Purostrophan® bzw. Kombetin®

¹ α -Dioxonin®, Gladixol®, Novodigal®, Sandolanid®

² Lanitop®

* Novodigal®

ler resorbiert als Digoxin, aber auch erheblich schneller eliminiert. In der Tabelle 4 sind die Einleitungs- und Erhaltungsdosen der wichtigsten Herzglykoside zusammengefaßt. Die Erhaltungsdosis muß stets nach dem Effekt eingestellt werden!

Falls während einer Therapie das Herzglykosid gewechselt werden soll, ist jeweils die typische Abklinggeschwindigkeit des einen und der Wirkungseintritt des zweiten Glykosid zu beachten, damit weder eine Pause noch eine Überdosierung auftritt (z.B. Übergang von Strophanthin auf Digitoxin und umgekehrt). – Zwischen den meisten Herzglykosiden und Calcium-Ionen besteht ein Synergismus; aus diesem Grunde muß vermieden werden, bei voll digitalisierten Patienten Calcium intravenös zu geben, da toxische Symptome auftreten können.

Herzunwirksame Begleitsubstanzen der herzwirksamen Glykoside

In den Drogen, die Herzglykoside enthalten, sind Substanzen vorhanden, die in die galenischen Zubereitungen übergehen. Es handelt sich um Saponine, von denen als Beispiel Digitonin zu nennen ist. Sie sind stark oberflächenaktiv (gewebsreizend und hämolytisch) und besitzen keinerlei therapeutische Wirkungen. Ihre Anwesenheit in den galenischen Zubereitungen erschwert die Resorption von Digitoxin im Darm entscheidend. Ausserdem tragen sie durch die Schleimhautreizung zur Unverträglichkeit derartiger Zubereitungen bei. Aus diesen Gründen ist die Verordnung von Herzglykosiden in galenischer Zubereitung heute obsolet.

Calcium-Ionen

Tierexperimentell läßt sich eine direkte Abhängigkeit der Kontraktionskraft des Herzmuskels von der extrazellulären Calcium-Ionen-Konzentration nachweisen (Abb. 32), das heißt, erhöhte extrazelluläre Calcium-Ionen-Konzentration wirkt positiv und verminderte extrazelluläre Calcium-Ionen-Konzentration negativ inotrop. Der Änderung der extrazellulären Calcium-Ionen-Konzentration gehen entsprechende Veränderungen des intrazellulären Calciumgehaltes parallel. Zwischen den Wirkungen von Calcium-Ionen und Herzglykosiden besteht ein Zusammenhang. Die Wirkungsstärke anderer herzwirksamer Substanzen (z.B. Adrenalin, Kalium-Ionen) hängt ebenfalls von der Calcium-Ionen-Konzentration ab. Der kontraktionskraftfördernden

Effekt von Calcium-Ionen läßt sich therapeutisch nicht ausnutzen, zumal andere Qualitäten der Herzfunktion (Reizbildung und Reizleitung) ebenfalls beeinflußt werden (Abb. 31).

Katecholamine

Die Wirkung des Adrenalin bzw. Noradrenalin auf den Kreislauf ist kompliziert und wird an anderer Stelle besprochen (s. S. 14). Das Herz selbst wird in sehr komplexer Weise beeinflußt: neben der positiv chronotropen, dromotropen und bathmotropen Wirkung, der Steigerung des Sauerstoffverbrauches und einer Koronardilatation besitzen die Katecholamine einen stark positiv inotropen Effekt. Sie erhöhen nämlich während der Dauer des Aktionspotentials die Permeabilität der Zellmembran für Calcium. Dadurch steigt die Calcium-Ionen-Konzentration im Zellinnern vorübergehend stärker an als unter Kontrollbedingungen. So führen die Katecholamine zu einer maximalen Aktivierung des kontraktiven Systems. Die Rezeptoren, durch deren Stimulierung die Kontraktionskraft gesteigert wird, gehören dem β_1 -Typ des adrenergen Systems an. Die positiv inotrope Wirkung des Adrenalin bzw. Noradrenalin läßt sich von den anderen Effekten nicht isolieren, sie hat therapeutisch keine besondere Bedeutung.

Purinderivate

Theophyllin und in geringerem Ausmaß Coffein steigern die Kontraktionskraft der Herzmuskulatur, diese Wirkung ist aber nicht sehr ausgeprägt und läßt sich kaum zur Therapie einer Herzmuskelsuffizienz verwerten. Bei der Anwendung der Purinkörper für andere Indikationen (s. S. 60) wird die positiv inotrope Wirkung aber als angenehme „Nebenwirkung“ in Kauf genommen werden können.

Glucagon

Dieses Polypeptid (s. S. 175) besitzt einen mäßig positiv inotropen Effekt, der bei manchen digitalisrefraktären Fällen ausgenutzt werden kann. Es beeinflußt die Frequenz und Erregbarkeit des Myokards wenig. Glucagon muß in Form einer Dauerinfusion zugeführt werden. Über den Wirkungsmechanismus ist nichts Näheres bekannt.

Antifibrillatorische Substanzen; Antiarrhythmika

Diese Arzneimittelgruppe enthält Substanzen, die die *Erregbarkeit* des Herzens mehr oder minder spezifisch herabsetzen. Sie sind geeignet zur The-

rapie von Übererregbarkeitszuständen des Herzens, wie Vorhofflattern und -flimmern, paroxysmaler Tachykardie und eventuell prophylaktisch bei Eingriffen am Herzen, die zu Arrhythmien oder Kammerflimmern führen. Über die Wirkung von Herzglykosiden bei Vorhofflimmern s. S. 52.

Wirkungsmechanismus

Die Erregbarkeit und die Leitungsgeschwindigkeit werden von Membraneigenschaften der Muskelzelle bestimmt. So ist die Refraktärperiode eine Funktion der Dauer des Aktionspotentials, die Leitungsgeschwindigkeit eine Funktion der Depolarisationsgeschwindigkeit des Aktionspotentials. Die antifibrillatorischen Substanzen vermindern die Depolarisationsgeschwindigkeit (Verzögerung der Zunahme der Natriumleitfähigkeit) und damit die Leitungsgeschwindigkeit. In der Abb. 27 ist ein Versuch dargestellt, in dem mit intrazellulärer Mikroelektrodenableitung die Verminderung der Anstiegsgeschwindigkeit einzelner zellulärer Aktionspotentiale gemessen wurde. Die nächste Abbildung (Abb. 28) demonstriert die Verlängerung der Repolarisationsphase und damit der Refraktärperiode. Auch diesem Effekt liegt ein Einfluß auf die Ionenpermeabilität der Membran zugrunde.

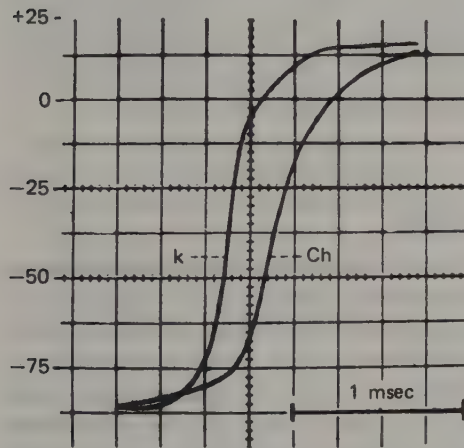


Abb. 27. Einfluß von Chinidin auf die Depolarisationsgeschwindigkeit. Versuch am isolierten Vorhof des Meerschweinchens. Die Aktionspotentiale sind mit intrazellulären Mikroelektroden von einer Zelle abgeleitet. Dargestellt ist nur die Depolarisationsphase. Beachte die hohe Ablenkgeschwindigkeit des Kathodenstrahles (vgl. die Zeitschreibung). k Depolarisationsphase vor und Ch nach Zusatz von Chinidin 2×10^{-5} g/ml. Chinidin vermindert die Depolarisationsgeschwindigkeit.

Chinidin

Chinidin ist ein Alkaloid aus der Rinde des China-baumes, es ist stereoisomer mit Chinin. Es beeinflußt alle Qualitäten der Herzfunktion negativ: Die Erregbarkeit wird herabgesetzt, die Leitungsgeschwindigkeit vermindert, die Refraktärperiode verlängert, die Kontraktionsamplitude verkleinert. Es darf also nicht übersehen werden, daß Chinidin das Herz unspezifisch schädigt. Für die Therapie einer Übererregbarkeit mit Chinidin gilt daher die Forderung: Die Herzmuskulatur muß suffizient sein! Da nach Chinidinzufuhr allergische Reaktionen wie nach Chinin auftreten können, ist es empfehlenswert, eine Therapie mit einer kleinen Testdosis (0,2 g per os) zu beginnen. Die Tagesdosis soll 2,0 g nicht überschreiten. Tritt

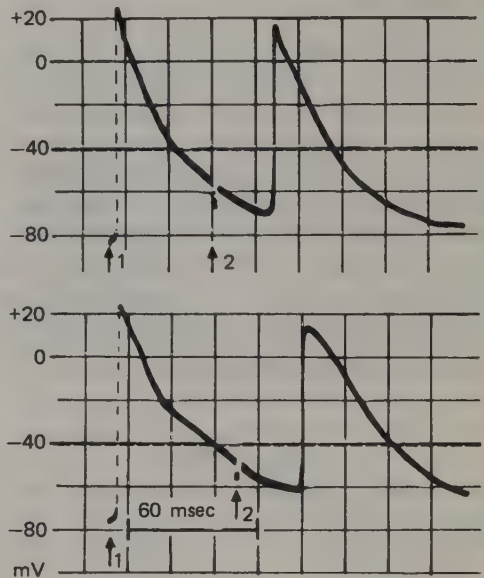


Abb. 28. Wirkung von Chinidin auf Aktionspotentiale vom isolierten Herzohr der Ratte. Die Potentiale werden mittels intrazellulärer Mikroelektroden von einzelnen Zellen abgeleitet. Die Aktionspotentiale werden mit kurzen Rechteckstromstößen ausgelöst. Der erste Pfeil bezeichnet jeweils den regulären Reiz der regelmäßigen Reizung mit der Frequenz 1 Hz, der zweite Pfeil kennzeichnet einen extrasystolischen Reiz. Im vorliegenden Versuch wurde der zeitliche Abstand zwischen regulärem und extrasystolischem Reiz so gewählt, daß eine neue Erregung eben gerade auslösbar war: Ende der Refraktärperiode! Oben: Breite des Aktionspotentials und Dauer der Refraktärperiode unter Kontrollbedingungen, unten in Anwesenheit von Chinidin 10^{-5} g/ml. Beachte die Verbreiterung des Aktionspotentials und damit der Refraktärperiode.

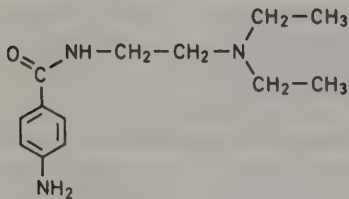
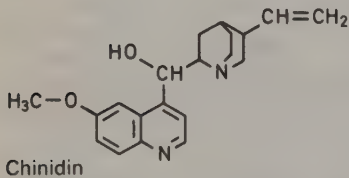
nach 4 bis 5 Tagen keine Besserung des Zustandes ein, so muß der Versuch abgebrochen werden. Als Erhaltungsdosis kann bei erfolgreicher Therapie 2 bis 4mal 0,2 g pro die gegeben werden.

Ajmalin¹

Ajmalin kommt als Nebenalkaloid in der Droge *Radix Rauwolfiae* vor (Hauptalkaloid Reserpin). Die Wirkung von Ajmalin auf das Herz entspricht vollkommen der des Chinidin: Herabsetzung der Erregbarkeit und negativ inotrope Wirkung! Für diese Substanz gilt also auch die Forderung, daß eine bestehende Herzinsuffizienz zuerst beseitigt werden muß, ehe die antifibrillatorische Therapie eingeleitet wird. Nach den bisherigen Erfahrungen scheint Ajmalin dem Chinidin gegenüber keine Vorteile zu besitzen.

Lokalanästhetika

Die Lokalanästhetika wirken hemmend auf die Herzfunktionen (s. unter den „Nebenwirkungen der Lokalanästhetika“, S.106). Das p-Aminobenzoessäureamid-Derivat Procainamid weist gegenüber dem analogen p-Aminobenzoessäureester Procain folgende Vorteile auf: Es wird nur sehr langsam abgebaut, die Wirkung dauert dementsprechend länger, der lokalanästhetische und der zentralnervöse Effekt sind abgeschwächt. Es hemmt die Erregbarkeit des Herzens und setzt die Leitungsgeschwindigkeit herab.



p-Aminobenzoessäure-β-diäthylamino-äthylamid

Werden äquivalente antifibrillatorische Dosen von Procainamid und Chinidin verglichen, so ist die negativ inotrope Wirkung von Procainamid geringer als die von Chinidin. Trotzdem ist auch für die Procainamidtherapie die Suffizienz der Herzmuskulatur Voraussetzung.

Procainamid kann Überempfindlichkeitsreaktionen wie Procain auslösen. Es empfiehlt sich die Gabe einer Testdosis. Nach oraler Applikation reizt Procainamid die gastroenterale Schleimhaut (Nausea, Erbrechen, Diarrhoen). Langdauernde Zufuhr führt gelegentlich zu einem Krankheitsbild, das dem akuten Lupus erythematodes ähnelt.

Die Therapie kann mit einer intramuskulären Injektion (0,5 bis 1,0 g) oder bei dringenden Fällen mit einer intravenösen Infusion (0,025 bis 0,05 g/min insgesamt 0,3 bis 0,5 g) begonnen werden. Um eine zu starke Hemmung der Herzfunktion sofort beheben zu können, sollte als Antagonist Adrenalin¹ bereitgehalten werden. Die orale Erhaltungsdosis von Procainamid beträgt 4–6 × 0,5–1,0 g pro die.

Lidocain², ein gebräuchliches Lokalanästhetikum, läßt sich ebenfalls als antifibrillatorische Substanz verwenden. Die Gefahr einer Blutdrucksenkung scheint nach dieser Substanz geringer als nach Procainamid zu sein. Lang wirksame Lokalanästhetika haben den Vorteil der gleichmäßigen Wirkung, können aber bei hoher Dosierung zu zentral bedingten Krämpfen führen.

Phenytoin³

Wie bei der Therapie der Herzglykosidvergiftung näher ausgeführt wurde, besitzt dieses Hydantoinderivat (Formel s.S. 145, 146) eine antiarrhythmische Wirkung. Der Wirkungsmechanismus scheint sich von dem der obengenannten Substanzen zu unterscheiden. Die Depolarisationsphase ist weniger betroffen als das Ruhemembranpotential: Phenytoin erhöht das Membranpotential, vor allem dann, wenn es abgesunken und damit instabil geworden ist. Es scheint sich

¹ Suprarenin®

² Lignocain, Xylocain®

³ Epanutin®, Phenhydan® (Lösungen), Zentropil® (Tabletten)

¹ Arytmal®, Gilurytmal®

² Novocamid®, Pronestyl®

nicht nur bei der Glykosidvergiftung, sondern auch bei anderen Formen von ventrikulärer Extrasystolie zu bewähren. Über die Dosierung s. S. 51.

β -Rezeptoren-blockierende Substanzen

Viele der bisher untersuchten Verbindungen dieser Gruppe besitzen neben der sympatholytischen auch lokalnästhetische und chinidinartige Wirkungen; das Verhältnis zwischen diesen beiden Eigenschaften ist von Substanz zu Substanz verschieden. Für zahlreiche Stoffe dieser Gruppe wurde übrigens nachgewiesen, daß die sympatholytische Wirkung nur dem optisch linksdrehenden, die chinidinartige beiden optischen Isomeren zukommt. Gewisse therapeutische Erfolge mit β -Blockern auch bei Herzirregularitäten, die nicht durch Katecholamine erzeugt sind, mögen auf der chinidinartigen Wirkung beruhen (s. S. 29).

Anwendung der Antiarrhythmika bei Dysrhythmien

Obwohl die genannten Antiarrhythmika auf Leitungsgeschwindigkeit, Refraktärperiode und Erregbarkeit einwirken, werden diese Parameter von den einzelnen Substanzen in unterschiedlichem Ausmaß beeinflusst. Auf Grund dieser relativen Differenzen haben sich für die Therapie bevorzugte Indikationen ergeben, die im folgenden zusammengestellt sind.

1. Vorhofflimmern (kreisende Erregungen) Ziel: Verlängerung der Refraktärperiode und Verlangsamung der Erregungsausbreitung, daher: Chinidin, Procainamid, wenn erfolglos Digoxin.
2. Ektopische, ventrikuläre Extrasystolen (Infarkt), labile Membranpotentiale, daher: Phenytoin, Kalium, evtl. Lidocain; Vorsicht mit Katecholaminen, da teildepolarisierte Zellen aktiv werden.
3. Paroxysmale supraventrikuläre Tachykardie a) Herabsetzung der Anfallshäufigkeit: Chinidin, β -Blocker b) Durchbrechung eines langdauernden Anfalls: Digoxin, Elektrokonversion.

Mittel gegen Angina pectoris

Die Aufgabe des Koronarkreislaufs besteht darin, die Herzmuskulatur adäquat mit Sauerstoff und Nährstoffen zu versorgen und die Stoffwechselendprodukte abzutransportieren. Von einer Koronarinsuffizienz wird

gesprochen, wenn zwischen Herzarbeit und myokardialen Sauerstoffverbrauch ein Mißverhältnis vorliegt. Ein solcher Zustand kann verschiedene Ursachen haben: 1. eine mangelhafte Durchblutung wie bei Arteriosklerose oder auf Grund (psychisch-) vegetativer Fehlsteuerung, Absinken des Blutdrucks oder eine örtlich begrenzte Anoxie bei Myokardinfarkten, 2. ein Sauerstoffmangel des Blutes wie bei einer Anämie oder Methämoglobinbildung, 3. eine Steigerung der Herzarbeit mit entsprechender Zunahme des Sauerstoffbedarfs. Ein absoluter oder relativer Sauerstoffmangel der Herzmuskulatur, der meistens schmerzhaft ist, wird mit dem deskriptiven Sammelbegriff Koronarinsuffizienz bezeichnet. Das naheliegende therapeutische Ziel bei der Behandlung einer Koronarinsuffizienz bzw. einer Angina pectoris war eine Verbesserung der Koronardurchblutung. Da aber bei diesen Krankheitszuständen die Koronararterien meistens ihre maximal mögliche Weite haben, kann von einer nur koronargefäßerweiternden Substanz keine Zunahme des koronaren Zeitvolumens erwartet werden. Daher muß das therapeutische Ziel darin bestehen, den Sauerstoffbedarf des Herzmuskels zu senken, d. h. die Herzarbeit zu vermindern. Die Angina pectoris bei einem hyperthyreotischen Patienten läßt sich eventuell durch Zufuhr von Thyreostatika bessern. Bereits eine leichte Blutdrucksenkung verringert die Herzarbeit erheblich, ohne die druckpassive Koronardurchblutung einzuschränken. Möglicherweise wirken nur diejenigen Mittel, die sich gerade so dosieren lassen, daß durch eine leichte Blutdrucksenkung das Herz entlastet wird. Neben einer Blutdrucksenkung und einer Verminderung des venösen Rückflusses führt auch eine Herabsetzung der Herzfrequenz und eine Verbesserung der Herzdynamik über eine Abnahme des enddiastolischen Drucks zur Verminderung des Sauerstoffverbrauches. Der Nachweis eines koronarerweiternden Effektes am Versuchstier und am herzgesunden Menschen ist für die therapeutische Wirksamkeit bei Angina pectoris ohne wesentliche Bedeutung.

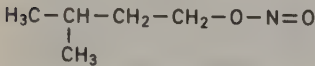
„Nitrite“

Der Terminus „Nitrite“ ist nicht korrekt, aber eingebürgert. Die Substanzen, die unter diesem Begriff zusammengefaßt werden, sind anorganische Nitrite, Ester der salpetrigen Säure und Salpetersäureester.

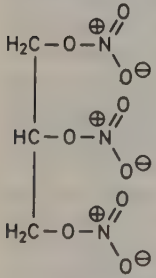
Der wichtigste Salpetersäureester ist Glyceryl-trinitrat oder „Nitroglycerin“. Diese Bezeichnung ist ebenfalls inkorrekt, Nitrogruppen sind kohlenstoffständig: $R-CH_2-NO_2$. Dem Aufbau von Glyceryl-trinitrat entsprechend sind der 4wertige Alkohol Erythritol und der 6wertige Alkohol Mannitol mit 4 bzw. 6 Molekülen Sal-

petersäure verestert: Erythritoltetranitrat und Mannitol-hexanitrat.

Die „Nitrite“ wirken gefäßerweiternd durch eine direkte Beeinflussung der glatten Gefäßmuskeln. Die Koronargefäße und die Hautgefäße des Kopfes und Halses sind besonders empfindlich, nach höheren Dosen sprechen auch andere Gebiete an, damit sinkt der Blutdruck. Die *koronare Durchblutung* bei Herzgesunden ist gesteigert, solange der Blutdruck nicht wesentlich absinkt (druckpassive Abhängigkeit des Koronarstromes vom Blutdruck!). Bei der erfolgreichen Therapie der Angina pectoris spielt die Verminderung der Herzarbeit (Senkung des Sauerstoffverbrauches) und die Verminderung des venösen Rückstromes die entscheidende Rolle (s.oben). Der Tonus glatter Muskeln anderer Organe wird von den „Nitriten“ ebenfalls erniedrigt, zum Beispiel der der Bronchialmuskeln.



Ester des Amylalkohol und der salpetrigen Säure,
Amylnitrit 1–4 Tropfen zur Inhalation



Glyceryl-trinitrat
Nitroglycerin 0,2–1,0 mg perlingual

Die absolute Wirksamkeit und die Schnelligkeit, mit der die Wirkung der einzelnen Präparate eintritt, sind sehr unterschiedlich, Glyceryl-trinitrat ist das einzig wirklich zuverlässige Mittel dieser Gruppe bei perlingualer Zufuhr. Die sogenannten „Langzeit-Nitrite“ müßten ebenfalls perlingual gegeben werden, aber selbst dann scheint ihre Wirkung unsicher. Nach Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal werden organische Nitrate schnell in der Leber abgebaut. Bei wiederholter Zufuhr steigt die enzymatische Abbaugeschwindigkeit so stark an, daß ein therapeutischer Effekt nicht mehr erzielt werden kann. Diese Enzyminduktion kann selbst die Wirkung perlingual auf-

genommener „Nitrite“ abschwächen. Die Dosierung bei perlingualer Applikation hat so zu erfolgen, daß die Patienten gerade eben nicht unter Kopfschmerzen leiden.

Über den eigentlichen *Wirkungsmechanismus* der „Nitrite“ ist nichts bekannt. Ferner ist bisher unklar, ob die Substanzen als solche oder in veränderter Form wirksam werden.

Die bei normaler Dosierung auftretenden *Nebenwirkungen* der „Nitrite“ sind durch die Hauptwirkung bedingt: Absinken des Blutdruckes mit Kopfschmerzen (und selten Ohnmacht) und reflektorische Tachykardie. Der intraokulare Druck kann manchmal erhöht werden, daher Vorsicht bei bestehendem Glaukom. Die „Nitrite“ bilden Methämoglobin, bei therapeutischen Dosen spielt diese Wirkung keine Rolle.

Papaverin

Dieses direkt auf glatte Muskeln wirkende Opiumalkaloid wird an anderer Stelle ausführlich besprochen (s. S. 34). In seltenen Fällen von Angina pectoris hat es eine günstige Wirkung (Dosierung: langsam intravenös 0,01–0,1 g). Da die gefäßerweiternde Wirkung nicht auf den Koronarkreislauf beschränkt ist, muß mit einer Blutdrucksenkung gerechnet werden. Bei hoher Dosierung wirkt Papaverin am Herzen chinidinähnlich, dieser Effekt mag zur günstigen Wirkung beitragen.

Kardiodepressive Substanzen

Chinidin, Calcium-antagonistisch wirkende Verbindungen (s. S. 86) wie Verapamil¹ und β -Blocker in hoher Dosierung vermindern die Kontraktionsamplitude und Frequenz des Herzens und senken daher den Blutdruck. In geeigneter Dosierung „ökonomisieren“ sie dadurch das Verhältnis Herzarbeit und Sauerstoffverbrauch. Es ist zu bedenken, daß diesem Effekt eine funktionelle Beeinträchtigung des Herzmuskels zugrunde liegt. Trotzdem findet Verapamil bei Arrhythmien Verwendung.

Purinderivate

Theophyllin und wahrscheinlich in geringerem Maße Coffein wirken gefäßerweiternd, so auch auf die Koronargefäße. Auf Grund ihrer vielfachen Wirkungen (zentralvenöse Erregung, positiv inotroper Effekt, Änderung der Herzfrequenz) ist der eigentliche Mecha-

¹ Iproveratril, Isoptin[®] = α -Isopropyl- α -[(N-methyl-N-homoveratryl-)- γ -aminopropyl]-3,4-dimethoxyphenyl-acetonitril

nismus, der einer möglichen therapeutischen Beeinflussung einer Koronarinsuffizienz zugrunde liegt, sehr schwer zu beurteilen. Neben der oralen Therapie (Theophyllin 0,2–0,4 g mehrmals täglich) kommt bei akuten Zuständen eine langsame intravenöse Applikation nur in besonderen Fällen in Frage (0,2–0,4 g Theophyllin). Wegen der schlechten Löslichkeit des Theophyllin liegt es in den handelsüblichen Ampullen zusammen mit einem Lösungsvermittler vor.¹

Dipyridamol², Lidoflazin³

Dipyridamol hat im Tierversuch und am herzgesunden Menschen eine nachweisbare koronarerweiternde Wirkung. Sie beruht auf einer Erhöhung der extrazellulären Konzentration von Adenosin, das bei Anoxie ohnehin intrazellulär entsteht, aus der Zelle heraus diffundiert und die Gefäßerweiterung bewirkt. Bei mäßigen Dosen von Dipyridamol bleibt der Blutdruck meistens unverändert, höhere Dosen senken den Blutdruck. Neben dieser Gefäßwirkung scheint dies Pharmakon noch direkt in den Stoffwechsel einzugreifen, die Herzmuskulatur entnimmt dem Koronarblut relativ weniger Sauerstoff. Dieser Effekt hat für die Funktion des koronarkranken Herzens keine Bedeutung. Die therapeutischen Erfolge sind nach größeren, wohl kontrollierten klinischen Untersuchungen trotz des vasodilatatorischen Effektes bei Angina pectoris enttäuschend.

Lidoflazin und Hexobendin⁴ verstärken die Wirkung von Adenosin. Bei langfristiger Gabe scheint Lidoflazin die Anfallshäufigkeit bei der Angina pectoris herabzusetzen. Lidoflazin ist kontraindiziert bei Infarkten und bei Reizbildungs- und -leitungsstörungen. Die Wirkung der drei genannten Stoffe wird in gleicher Weise wie der von Adenosin durch Coffein und Theophyllin, also auch durch Kaffee- und Teegenuß aufgehoben. Auch Carbochromen⁵ erweitert wie die oben erwähnten Substanzen die Koronargefäße, es wirkt ohne Vermittlung durch Adenosin. Der therapeutische Wert ist fraglich.

Anhang

Therapie des Herzinfarktes

Je nach der Pathogenese, der Schwere des Infarktes und der individuellen Situation kann das Spektrum der therapeutischen Maßnahmen unter-

schiedlich zusammengesetzt sein. Ein simples, immer anwendbares Behandlungsschema läßt sich daher nicht angeben. Einige therapeutische Prinzipien sollen hier aber angeführt werden:

1. Maximale Schonung des Herzens durch a) starke Sedierung des Patienten, damit Wegfall überflüssiger Motorik mit entsprechender Anforderung an den Kreislauf, b) Unterbrechung des psychischen Einflusses auf die Herzfunktion durch „psychovegetativ entkoppelnde“ Psychopharmaka und c) Ausschaltung von Schmerzen durch Opiate. Folgende Pharmaka sind geeignet: Phenobarbital¹ zur starken Sedierung, für die Entkopplung der Herzfunktion von psychischen Einflüssen Diazepam² in hoher Dosierung (Chlorpromazin³ und verwandte Verbindungen sind nicht geeignet, weil die tachykarde Wirkung nachteilig sein kann) und als Analgetikum Pethidin⁴.

2. Bei Insuffizienz der Arbeitsmuskulatur des Herzens Strophanthin⁵ mehrere Male 0,125 mg intravenös.

3. Gegen sich ausbildendes oder bestehendes Lungenödem sind neben allgemeinen klinischen Maßnahmen (Absaugen, fraglich jedoch Aderlaß) notwendig: vorsichtige Osmotherapie mit Mannitlösung⁶ oder Salurese mit Furosemid⁷, ferner niedermolekulares Dextran⁸, das zusätzlich die Mikrozirkulation verbessert, und volle und schnelle Digitalisierung.

4. Bei Vorliegen einer Arrhythmie ist zu differenzieren: a) Sinustachykardie, wahrscheinlich durch Adrenalin bedingt, kann meistens durch β -Rezeptorenblocker beherrscht werden. Es sollten Verbindungen gewählt werden, die eine möglichst geringe kardiodepressive, chinidinartige Wirkung besitzen (s. S. 29). b) Vom AV-Knoten ausgehende Arrhythmien lassen sich häufig günstig durch β -Rezeptoren-erregende Substanzen beeinflussen, wie Isoproterenol⁹ oder Orciprenalin¹⁰. c) Gegen die prognostisch ungünstigeren ventrikulären Arrhythmien sollen möglichst frühzeitig antifibrillatorische Substanzen wie Lidocain¹¹ gegeben werden; auf Grund seines an-

¹ Aminophyllin = Euphyllin® enthält Äthylendiamin

² Persantin® = 2,6-Bis-(diäthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-5,4-pyrimidin

³ Clinium® = 4[4,4-Bis(p-fluorphenyl)-butyl]-1-piperazin-aceto-2',6'-xylylid

⁴ Reoxyl®, Ustimon® ⁵ Intensain®

¹ Luminal®, Phenaemal®

² Valium®

³ Largactil®, Megaphen®, Thorazin®

⁴ Dolantin®

⁵ Kombetin®, Purostrophan®

⁶ Osmofundin®

⁷ Lasix®

⁸ Rheomacrodex®

⁹ Aludrin®, Isoprenalin

¹⁰ Alupent®

¹¹ Lignocain, Xylocain®

deren Wirkungsmechanismus scheint sich Phenytoin¹ (bis 0,25 g als Dauerinfusion, dann Übergang zu oraler Gabe etwa 0,2/die) zu bewähren.

5. Der im Gefolge eines Herzinfarktes auftretende kardiogene Schock zeigt folgende Eigenschaften: sehr kleine Blutdruckamplitude, vermindertes Schlagvolumen, erhöhter peripherer Widerstand und stark angestiegener zentralvenöser Druck (also Zentralisation), als Folge periphere Acidose und schließlich irreversible Schädigung. Obgleich der Blutdruck niedrig ist, erweist sich der nahe-liegende Versuch, ihn mittels Blutdruck-steigernder Substanzen, wie Adrenalin oder Angiotensin zu normalisieren, oft als falsch, denn die „kreislaufbedingte“ Situation des Herzens kann dadurch noch schlechter werden (zentraler Venendruck mit entsprechender Vorhofdehnung nimmt weiter zu). Notwendig sind eine wirkliche periphere Vasodilatation und eine Volumenauffüllung (unter Kontrolle des zentralvenösen Druckes). Die Vasodilatation kann durch β -Rezeptor-stimulierende Pharmaka, wie Isoproterenol² oder Orciprenalin³, erzwungen werden. Wird auf Grund der Vasodilatation der venöse präkardiale Druck gesenkt, sinkt auch die Herzfrequenz ab. Dieser Effekt ist stärker als die den β -Stimulantien innewohnende positiv chronotrope Wirkung. Durch die β -Stimulierung wird die Zentralisation durchbrochen und die „kreislaufbedingte“ Situation des Herzens wesentlich gebessert (Abnahme des peripheren Widerstandes, des zentralen Venendruckes, der Vorhofdehnung und der Frequenz!). Durch die Vasodilatation entsteht ein Volumemangel, der am besten mit niedermolekularem Dextran⁴ aufgefüllt wird, zumal sich dadurch die Mikrozirkulation bessert. Der systolische Blutdruck braucht übrigens nicht auf „normale Werte“ gebracht zu werden, sondern kann durchaus niedriger liegen. Zwei widerstreitende Gesichtspunkte sind hier entscheidend: Der Blutdruck sollte genügend hoch sein, um alle Organe

ausreichend zu versorgen, aber so niedrig wie möglich sein, um den Herzmuskel zu schonen. Um das interstitielle Ödem, das sich während der Zentralisation ausgebildet hat, beschleunigt zu mobilisieren und zur Ausscheidung zu bringen, können akut wirkende Saluretika (Furosemid¹) mit Vorsicht gegeben werden. Auf die selbstverständliche Kontrolle der Elektrolyte und des Säure-Basen-Haushaltes und die entsprechenden therapeutischen Maßnahmen sei hier nur hingewiesen. Über die Rezidivprophylaxe des Herzinfarktes durch Antikoagulantien s.S. 71. Die Möglichkeit einer in den ersten Stunden nach dem Infarkt zu beginnenden fibrinolytischen Therapie sei angedeutet.

Therapie der Angina pectoris

Es ist zu unterscheiden zwischen der Therapie des akuten Anfalls und der chronischen Behandlung zur Verminderung der Anfallshäufigkeit bzw. -stärke. Der akute Anfall erfordert die schnelle Beseitigung der Schmerzen 1. durch eine hämodynamische Entlastung des Herzens mittels Nitroglycerin perlingual und 2. durch eine analgetisch sedative Behandlung mit Opiaten und Psychopharmaka entsprechend der Schwere des Falles. Die letztgenannten Pharmaka senken zusätzlich durch die Ruhigstellung des Patienten den Sauerstoffverbrauch des Organismus und damit die Anforderung an das Myokard. Für die chronische Behandlung, deren Ziel eine dauernde Entlastung des Herzmuskels sein muß, eignen sich neben dem häufig unentbehrlichen Nitroglycerin β -Blocker, um Einflüsse des Sympathikus (Stress-Situationen) auszuschalten. Eine Behandlung mit Tranquillantien ist unter dem letztgenannten Gesichtspunkt sinnvoll. Die Beurteilung der pharmakologischen Wirksamkeit der chronischen Therapie ist schwierig, weil auch Scheinmedikamente eine Erfolgsquote bis zu 50% der Fälle haben können. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer Herzmuskelsuffizienz sind Herzglykoside angezeigt und β -Blocker zu vermeiden.

¹ Epanutin®, Phenhydan® (Lösungen), Zentropil® (Tabletten)

² Aludrin®, Isoprenalin

³ Alupent

⁴ Rheomacrodex®

¹ Lasix®

Blut

Anämien

Eisenmangelanämien

Eisenstoffwechsel

Der gesunde menschliche Organismus enthält 4,0 bis 5,0 g Eisen, davon ist etwa die Hälfte in das Hämoglobin eingebaut. Eisen ist weiterhin Bestandteil lebenswichtiger Fermente (z. B. der Cytochrome). Unter normalen Bedingungen ist der tägliche Verlust an Eisen sehr klein, somit auch der *tägliche Bedarf*, er beträgt 0,5 bis 2 mg. Bei Eisenmangel resorbiert die Darmschleimhaut größere Mengen, falls sie ihr angeboten werden. Aus dem Intestinaltrakt wird nur soviel Eisen resorbiert, wie notwendig ist, um den täglichen Verlust auszugleichen. Die Resorption geschieht teilweise direkt in Form eines niedermolekularen Komplexes und durch Vermittlung eines in der Darmschleimhaut vorhandenen spezifischen Eiweißkörpers: Apoferritin-Ferritin. Eisen wird in Form von Fe^{2+} -Ionen resorbiert, im Plasma mit Hilfe des einzigen für die Ferrooxydation verantwortlichen kupferhaltigen Plasmaenzyms Coeruloplasmin oxydiert und an das eisenbindende Protein (Siderophilin, Transferrin) gebunden. Das Ausmaß der Resorption wird weitgehend vom Plasma-Eisen-Spiegel bestimmt, aber auch, jedenfalls im physiologischen Bereich durch den Ferritin-Mechanismus. Wird dieses Regulativ durch orale Zufuhr exzessiver Mengen oder durch parenterale Eisenzufuhr umgangen, treten toxische Symptome und eine Siderose auf, wenn die Bindungskapazität des Transferrins überschritten wird.

Ein Eisenmangel kann auf zwei Wegen zustande kommen: entweder ist der Eisenverlust größer als normal und kann nicht aus der Nahrung ersetzt werden, oder es ist die Resorption von Eisen gestört bzw. das Eisenangebot zu klein, so daß auch bei normalem, täglichem Verlust ein Mangel auftritt. Zu der ersten Möglichkeit sind die Blutungs- und die Schwangerschaftsanämie, zur zweiten die achylische Anämie und die Trime-nonreduktion bei Säuglingen zu rechnen.

Wirkung von Eisenverbindungen

Es muß bezüglich *lokaler Wirkung* und Resorbierbarkeit zwischen zweiwertigen (Ferro-) und drei-

wertigen (Ferri-)Eisen-Salzen unterschieden werden. Die Ferriverbindungen wirken adstringierend und in höheren Konzentrationen ätzend. Sie können von der Darmschleimhaut nicht resorbiert werden. Ferrisalze sind daher für die orale Therapie von Eisenmangelzuständen ohne Bedeutung. Ferrosalze besitzen diese lokale Reizwirkung nicht in dem gleichen Ausmaß. Nach Einnahme therapeutischer Mengen von Ferroverbindungen treten jedoch auch häufig Störungen der Magen- und Darmfunktion auf (Dyspepsien, Obstipation). Bei akzidenteller oraler Vergiftung kann die Schleimhautreizung bei Kindern zu schwer sein, daß ein letaler Ausgang auf Grund der hämorrhagischen Gastroenteritis möglich ist. Eine resorptive Vergiftung tritt wegen des „Mukosablockes“ nicht auf, solange die Schleimhaut intakt ist.

Die Wirkung oralen Eisenzufuhr beim Vorhandensein einer Eisenmangelanämie zeigt sich in folgenden Symptomen: einige Tage nach Beginn der Therapie steigen Retikulozytenzahl und Hämoglobingehalt an. Während sich die Retikulozytenzahl auch bei weiterer Zufuhr von Eisen wieder normalisiert, steigt der Hämoglobingehalt bis zur Norm an. Wenn eine orale Eisentherapie wirkungslos bleibt, so ist (falls die Diagnose stimmt) zu versuchen, die Resorption des Eisens durch gleichzeitige Gabe von Acida zu bessern. Ist auch diese Therapie ohne Erfolg, so ist eine parenterale Eisentherapie zu erwägen.

Die parenterale Eisentherapie, die heute immer mit dreiwertigen komplexen Eisenverbindungen durchgeführt wird, bietet Schwierigkeiten, da das Eisenverbindungsvermögen des Plasmas sehr niedrig ist: nur 3 bis 4 mg Eisen können von 1 l Plasma physiologisch gebunden werden (entspricht maximal etwa 20 mg/Erwachsenen). Alles Eisen, das nicht bei parenteraler Zufuhr in diese Form gebracht werden kann, wirkt toxisch und ist praktisch für den Organismus verloren (Hämosiderose). Da auf der anderen Seite zur Bildung von 1,6 g Hämoglobin (entspricht 10% des normalen Hämoglobingehaltes/100 ml Blut) ca. 8 mg Fe bzw. pro Mensch dann ca. 0,3 g Eisen erforderlich sind, müssen mehr als zehn Injektionen in zeitlich genügendem Abstand verabfolgt werden, um dieses therapeutische Ziel zu erreichen.

Nach parenteraler Zufuhr von Ferriverbindungen können folgende akute Vergiftungssymptome auftreten: Kopfschmerzen, Hitzegefühl, Übelkeit, Erbrechen, Herzschmerzen, eventuell Kolaps. Die Gefäßwände werden durch die intravenöse Injektion geschädigt; mit einer Thrombophlebitis und Thrombosierung muß gerechnet werden. Wie aus diesen Ausführungen hervorgeht, muß die parenterale Eisentherapie ganz speziellen Fällen vorbehalten bleiben und eine gleichzeitige orale Eisentherapie bei der Dosierung berücksichtigt werden. Vergiftungen sind bei Kleinkindern nach oraler Aufnahme größerer Mengen von Eisenpräparaten aufgetreten, die Therapie mit Desferrioxamin (s. S. 275) war in diesen Fällen erfolgreich.

Wahl der Präparate

Für die *orale* Therapie kommt eine große Anzahl von Ferroverbindungen in Frage, so zum Beispiel Ferrum sulfuricum (0,1 bis 0,3 g mehrmals täglich), Ferrum chloratum oxydulatum (FeCl_2 , Dosierung ebenso), Ferrolactat, -gluconat oder -tartrat sind ebenfalls brauchbar; Ferrum reductum ist dagegen obsolet. Gut bewährt haben sich Ferroverbindungen, die durch Zusatz von Ascorbinsäure gegen die sonst leicht eintretende Oxydation geschützt sind¹. Die enterale Resorption wird durch Verwendung von Eisensalzen organischer Säuren (Aspartat, Fumarat, Succinat etc.) nicht gefördert.

Bei schweren Fällen von Eisenmangel ist die *intravenöse* Zufuhr angebracht; hierfür steht eine komplexgebundene Ferriverbindung zur Verfügung (Natrium-Eisen-Komplex der α , γ -Dihydroxy- β , β -dimethylbuttersäure²), von der maximal eine Menge injiziert werden darf, die 20 mg Eisen enthält. Die Anwendung eines Eisen-Dextran-Komplexes³ zur intramuskulären Injektion ist belastet durch den Befund, daß bei manchen Tierspezies am Injektionsort Sarkome entstanden sind. Es sollte daher nicht angewendet werden, zumal dieser Befund in zwei Fällen auch bei Menschen beobachtet wurde. Andere organische Eisenverbindungen wie der Ferri-Sorbit-Citrat-Komplex⁴ rufen unter gleichen Bedingungen keine Neoplasmen hervor.

Eine Verbesserung der Eisentherapie durch zusätzlich gegebenes Cobalt oder Arsen hat sich beim Menschen nicht demonstrieren lassen; Cobalt kann durch Anregung der Erythropoietinbildung sogar eine Polyglobulie erzeugen. Es mag eine günstige Wirkung bei extrem seltenen eisenresistenten Anämien besitzen, für Arsen gibt es keine Indikation.

Anaemia perniciosa

Die perniziöse Anämie ist ebenfalls eine Mangelanämie, es fehlt ein *Nahrungsfaktor* (extrinsic factor), der zur Reifung der Erythroblasten notwendig ist. Heute ist dieser Faktor als Vitamin B_{12} oder Cyanocobalamin erkannt. Um das Cyanocobalamin resorbieren zu können, bedarf es eines *Magenfaktors* (intrinsic factor), der beim Menschen in der Fundusschleimhaut gebildet und abgesondert wird. Es handelt sich um ein Mucoprotein, das aus Galaktose, Hexosamin und 13 verschiedenen Aminosäuren besteht. Bei der perniziösen Anämie liegt die primäre Störung in einer Degeneration der Magenschleimhaut (histaminrefraktäre Achylie!), die keinen intrinsic factor mehr bildet, und/oder in der Entstehung eines Antikörpers gegen intrinsic factor; damit kann dann auch kein Vitamin B_{12} mehr resorbiert werden.

Cyanocobalamin¹ ist in seiner Struktur aufgeklärt, es hat die Summenformel $\text{C}_{63}\text{H}_{90}\text{CoN}_{14}\text{O}_{14}\text{P}$ (Mol.-Gew. 1356) und zeichnet sich durch den Gehalt an Cobalt aus, das chelatartig mit einer Haupt- und vier Nebenvalezen an Stickstoffatome gebunden ist; die zweite Hauptvalenz trägt eine Cyangruppe. Diese Gruppe ist nicht wichtig für die Wirkung. Sie kann durch andere Substituenten ersetzt werden, zum Beispiel durch eine Hydroxylgruppe. Das dadurch entstandene Hydroxocobalamin (Vitamin B_{12a})² ist qualitativ ebenso wirksam wie Cyanocobalamin. Es wird aber langsamer ausgeschieden und wirkt daher stärker und länger als Cyanocobalamin.

Synthetisiert werden kann Vitamin B_{12} ausschließlich von Mikroorganismen. Für die kommerzielle Darstellung werden Kulturen von Streptomyces griseus benutzt. Besonders reich an Cyanocobalamin ist die Leber von Säugetieren (ca. 0,5 mg/kg); auch hieraus kann es gewonnen werden. Der Gehalt der Leber an Cyanocobalamin erklärt die heute überholte, aber erste er-

¹ Ceferro®, Eryfer®, Ferro 66® ³ Imferon®, Myofer®

² Ferronascin®

⁴ Jectofer®

¹ Cytobion®, Docigram®, Rubivitan®

² Aquo-Cytobion®

folgreiche Therapie der Anaemia perniciosa mit sehr großen Mengen Leber (bis zu 500 g/die) oder die Wirksamkeit von Leberextrakten, die parenteral zugeführt werden mußten.

Der Tagesbedarf eines Erwachsenen an Cyanocobalamin liegt bei 0,001 bis 0,002 mg. Es wird im unteren Ileum resorbiert. Das von Mikroorganismen im Dickdarm synthetisierte Vitamin B₁₂ kann nicht mehr resorbiert werden und geht mit den Faeces verloren. Der Organismus besitzt einen recht erheblichen Vorrat an Vitamin B₁₂ (ca. 2 mg insgesamt). Da die tägliche Ausscheidung im Harn außerordentlich niedrig ist (< 0,0003 mg), macht sich eine mangelhafte Aufnahme von Cyanocobalamin erst nach längerer Zeit bemerkbar.

Beim Kranken, der an perniziöser Anämie leidet, ist der Gehalt des Blutes und der Gewebe an Cyanocobalamin sehr viel niedriger als beim Gesunden. Daher muß die Therapie bei einem voll ausgebildeten Krankheitsbild mit hohen parenteralen Dosen begonnen werden, um die Depots wieder aufzufüllen (0,05 bis 0,2 mg intramuskulär an mehreren Tagen), danach genügen 0,002 mg tägl. (entspricht 0,015 mg/Woche bzw. 0,06 mg pro Monat) als Erhaltungsdosis. Da Nebenwirkungen auch allergischer Art von Cyanocobalamin bisher nicht bekannt wurden, liegt ein therapeutisches Risiko auch bei höherer Dosierung nicht vor.

Eine orale Therapie mit Cyanocobalamin ist bei der perniziösen Anämie nicht sinnvoll, da ja gerade die Resorptionsstörung die entscheidende Ursache ist. Durch eine starke Überhöhung der oralen Dosis (statt der Erhaltungsdosis von 0,002 mg/die ca. 0,2 mg) kann zwar eine geringe Resorption erzwungen werden, deren Ausmaß aber unsicher ist. Auch die Kombination von Magenfaktor und mäßig hohen Dosen Vitamin B₁₂ hat sich nicht so gut bewährt, wie die parenterale Zufuhr von reinem Cyanocobalamin. Der resorptionsfördernde Effekt einer Zubereitung aus Schweinemagen nimmt im Laufe der Therapie ab.

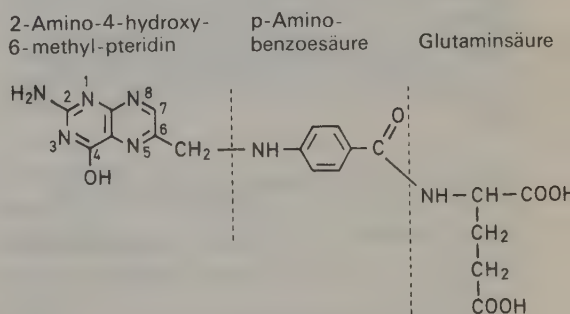
Die Wirkung von Cyanocobalamin auf eine Anaemia perniciosa besteht darin, daß das Blutbild normalisiert wird (erstes Zeichen Retikulozytose). Im Knochenmark beginnt wieder die Ausreifung der Erythroblasten, die Megaloblasten verschwinden. Die Störungen der Darm-

funktion und die atrophische Schleimhautentzündung der Zunge werden gebessert, die Magenschleimhautatrophie und die histaminresistente Achylie bleiben jedoch bestehen. Ebenso bilden sich die Störungen von seiten des Zentralnervensystems zurück, wenn sie nicht zu weit fortgeschritten sind. Die Rückbildung dauert allerdings sehr lange. Der Gesamtzustand der Patienten bessert sich so weit, daß von einer symptomatischen Heilung gesprochen werden kann.

Da aber das Grundleiden (Fehlen an intrinsic factor) nicht geheilt wird, muß die Substitutionstherapie mit Cyanocobalamin ständig fortgeführt werden. Nach Versuchen an Mikroorganismen (z. B. *Lactobacillus lactis*) muß Vitamin B₁₂ ein Wachstumsfaktor sein, der in die Synthese der Nucleinsäurevorstufen (u. a. Thymidin-Synthese) eingreift; unter anderem aktiviert es auch die Überführung von Methyl-malonyl-Coenzym A in Succinyl-Coenzym A. Es ist zunächst noch unklar, warum bei Vitamin-B₁₂-Mangel besonders die blutbildenden Gewebe und das Nervensystem betroffen werden.

Cyanocobalaminresistente, makrozytäre Anämien

Neben der perniziösen Anämie kommen makrozytäre Anämieformen vor, die sich dadurch auszeichnen, daß keine Atrophie der Magenschleimhaut (kein Mangel an intrinsic factor!) vorliegt und daß Vitamin B₁₂ keine therapeutische Wirkung besitzt. Zu diesen Erkrankungen zählen die Megaloblastenämien der Kinder und Schwangeren und Blutbildungsstörungen im Gefolge von Sprue und Mangelernährung. Ferner gibt es Megaloblastenanämien als Arzneimittelnebenwirkung (z. B. bei Antiepileptika und selten nach Kontrazeptiva). Hier wird, wie wahrscheinlich



auch in der Gravidität und beim Alkoholismus, die in der Nahrung vorhandene Polyglutaminfol-säure während der Darmpassage nicht im ausreichenden Maße in die resorbierbare Monoglutaminfol-säure umgewandelt. Es ist verständlich, daß diese Megaloblastenanämien durch Folsäure günstig zu beeinflussen sind.

In der *Folinsäure* trägt das N-Atom in 5-Stellung

einen Formylrest $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ -\text{C} \\ | \\ \text{H} \end{array}$, das Pteridin ist teil-

weise hydriert (keine Doppelbindung in Positionen 5–6 und 7–8). So bewirkt diese Verbindung als „aktivierter Formaldehyd“ eine Übertragung von C_1 -Resten und ist damit für die Nucleinsäuresynthese von Bedeutung.

Folsäure kommt weitverbreitet in Blättern vor. Sie wird vom Darm gut resorbiert und im Organismus zum Teil in die eigentlich biologisch wirksame Form, die Folinsäure, überführt. Der tägliche Bedarf von gesunden Erwachsenen scheint bei Mengen unter 1 mg zu liegen. Ein Folsäuremangel ist durch eine Hemmung der Zellteilung, besonders in der erythropoetischen Reihe, charakterisiert. Eine Leukopenie kann ebenfalls auftreten. Folsäuremangel ist extrem selten, kann aber durch Folsäureantagonisten (wie Aminopterin, eine zytostatische Substanz) imitiert werden (Näheres s. „Antimetabolite“, S. 235).

Die obengenannten makrozytären Anämieformen werden beim Erwachsenen durch orale Gabe von 10 bis 20 mg Folsäure¹ pro Tag gebessert. Die hämatologischen Befunde der Anaemia perniciosa und die Glossitis werden ebenfalls günstig beeinflusst, die neurologischen Symptome dagegen nicht. Es ist daher falsch, eine perniziöse Anämie mit Folsäure zu behandeln. Außerdem kann es gefährlich sein, Folsäure ständig mit Polyvitaminpräparaten zuzuführen, weil damit das Auftreten einer Anaemia perniciosa nicht nur verschleiert, sondern sogar begünstigt werden kann, da Folsäure den Vitamin-B₁₂-Spiegel im Blut senkt.

Aplastische und hämolytische Anämien

Beide Anämieformen können sehr verschiedene Ursachen haben. Unter anderem treten sie als

Nebenwirkungen von Arzneimitteln auf. Eine einheitliche spezifische Therapie gibt es nicht, sie wird meistens darin bestehen müssen, die auslösende Ursache auszuschalten oder eine symptomatische Behandlung durchzuführen. Über einen möglichen Entstehungsmechanismus der hämolytischen Anämie als Arzneimittelnebenwirkung s. auch S. 264.

Blutgerinnung

Die sehr komplizierten Vorgänge bei der Blutgerinnung interessieren unter pharmakologischen Gesichtspunkten nur insoweit, als sie Angriffspunkte für Pharmaka aufzeigen. Wie aus dem hier stark vereinfachten Schema (Abb. 29) hervorgeht, stehen drei verschiedene Mechanismen zur Verfügung, von denen zwei sofort auslösbar sind, während der dritte (Synthesehemmung in der Leber) erst nach einer längeren Latenz wirksam wird.

Calcium-Entionisierung

Die Blutgerinnung erfordert an verschiedenen Stellen die Anwesenheit von Calcium-Ionen. Gelöstes, komplex gebundenes Calcium genügt nicht. Die Blutgerinnung verhält sich damit ebenso wie die motorische Endplatte und das Herz. In jedem Fall ist die *Konzentration an Calcium-Ionen* entscheidend. Dementsprechend läßt sich die Blutgerinnung durch jede Reaktion, die Calcium entionisiert, unterdrücken. Dabei kann das Calcium entweder durch das Natriumsalz der Äthylendiamintetraessigsäure (Na-EDTA) und Natriumcitrat komplex gebunden oder durch Natriumoxalat gefällt werden. Diese Methode, das Blut ungerinnbar zu machen, läßt sich natürlich nur in vitro praktisch durchführen, da durch den Calciumentzug in vivo eine schwerste Tetanie ausgelöst würde. In Notfällen kann aber einem Patienten eine mäßige Menge Blut, das mit Natriumcitrat ungerinnbar gemacht ist, infundiert werden. Die Sicherheitsgrenze liegt bei einer Infusionsgeschwindigkeit von ca. 1 mg Citrat/min und kg Körpergewicht.

Zur Hemmung der Blutgerinnung in vitro wird meistens Natriumcitrat verwendet. Es werden 4 Volumina Blut mit 1 Volumen 3,8% (isotoner)

¹ Cytofol®, Folinor®, Folsan®

Natriumcitratlösung gemischt. Gegenüber dem Zusatz von Heparin hat dieses Verfahren den Vorteil, daß die Gerinnung beliebig lange unterdrückt, durch Zufügen von Calcium-Ionen aber jederzeit wieder in Gang gebracht werden kann.

Heparin

Heparin ist eine körpereigene Substanz, die in hoher Konzentration in den Ehrlich-Mastzellen, welche im perikapillären Bindegewebe besonders reichlich vorkommen, neben Histamin enthalten ist. Als Mucoitinschwefelsäure läßt sich Heparin mit Toluidinblau in diesen Zellen spezifisch anfärben. Besonders reich an Heparin sind Leber, Lunge und das Bauchfell. Heparin ist eine hoch-

polymere Substanz, deren Molekulargewicht bei 20000 liegt. Die kleinste Einheit ist ein Tetrasaccharid, das mit Schwefelsäure verestert ist. Die Zahl der Schwefelsäurereste pro Tetrasaccharideinheit scheint nicht konstant zu sein. Heparin ist somit als Substanz chemisch nicht völlig determiniert.

Heparin ist auf Grund der vielen Schwefelsäurereste die stärkste organische Säure, die im Säugetierorganismus vorkommt. Diese starke negative Ladung scheint für die gerinnungshemmende Wirkung notwendig zu sein; der genaue Mechanismus ist aber bisher nicht bekannt. Salzbildung mit organischen Kationen wie Protamin hebt die Wirkung von Heparin prompt auf.

Wahrscheinlich hat Heparin die *physiologische* Aufgabe, kleine Mengen freigesetztes Thrombo-

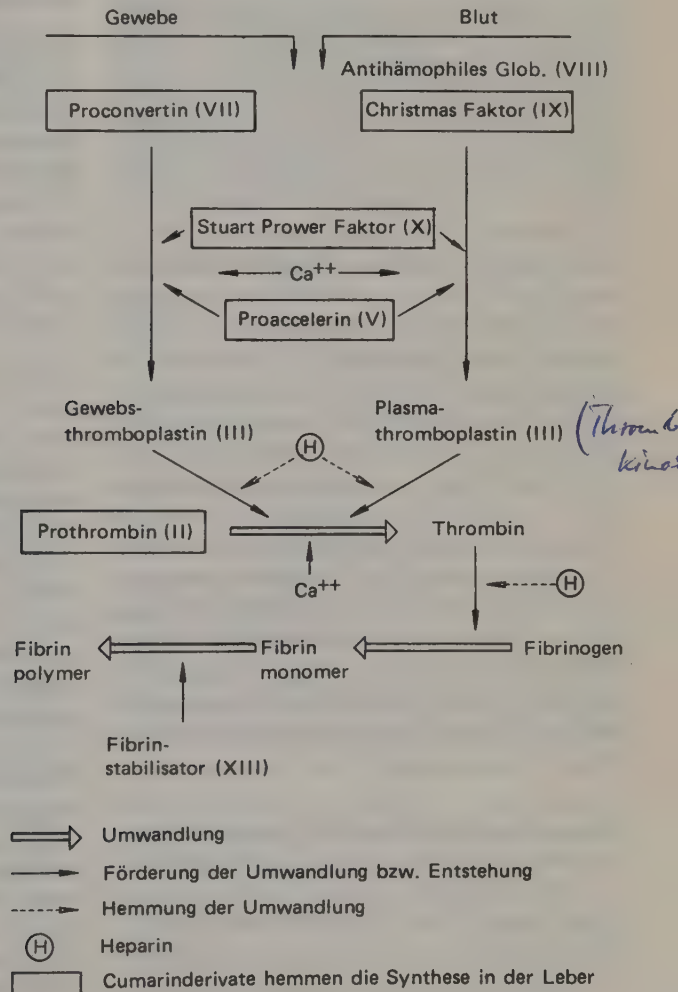
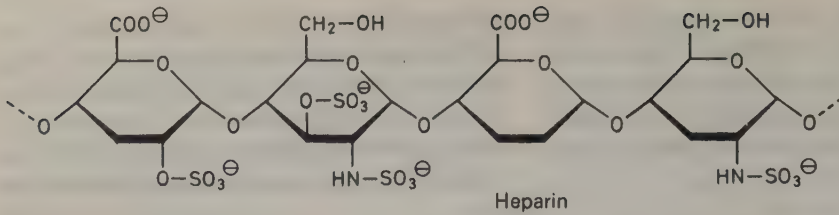


Abb. 29. Vereinfachte, schematische Darstellung der Blutgerinnung und der pharmakologischen Einflußmöglichkeiten.



plastin (Thrombokinas) funktionell zu inaktivieren und damit Thrombosen zu verhindern, obgleich Plättchenaggregation und Mikroembolien sich durch Heparin nicht verhindern lassen. Es aktiviert ferner die Fibrinolyse. Aus diesen Wirkungen ergeben sich die Indikationen für die Anwendung *in vivo*: zur *Thromboseprophylaxe* und -*therapie*, bei *Verbrauchskoagulopathie* und bei *Embolie*. Da Heparin im Organismus relativ schnell abgebaut wird, muß es im Abstand einiger Stunden erneut zugeführt werden.

Die *Dosierung* bei Thromboseprophylaxe beträgt im allgemeinen 50 bis 150 mg Heparin¹ alle 2 bis 4 Stunden parenteral, bei Embolien kann eine Dauerinfusion intraarteriell angelegt werden (mit 10 bis 40 mg/Stunde). Zum Zweck der Bluttransfusion wird das Blut mit Heparinlösung aufgefangen (etwa 5 mg Heparin pro 100 ml Blut). Diese Heparinmenge ist so gering, daß die Gerinnungsfähigkeit des Blutes beim Empfänger nicht verringert wird. Heparin, dem Blut *in vitro* zugesetzt ist, verliert auch unter dieser Bedingung langsam seine Wirksamkeit. Es muß daher in größeren Zeitabständen erneut zugefügt werden. – Für eine langdauernde Wirkung von Heparin, wie sie zum Beispiel zur Verminderung der Rezidivgefahr nach einem Myokardinfarkt gewünscht wird, stehen Depotpräparate² zur Verfügung, die jeden bzw. jeden 2. Tag intramuskulär injiziert werden. Zur Prophylaxe postoperativer Thrombosen hat sich die subcutane Injektion von Calciumheparinat³ bewährt (5 Tage lang 12stündlich 50 mg, 1 Stunde vor der Operation beginnend). Ohne Zunahme der Blutungsgefahr wird die Zahl der Thrombosen beträchtlich reduziert.

Neben der Beeinflussung der Blutgerinnung hat Heparin eine *Klärwirkung* auf lipämisches Blut *in vivo*. Der zugrunde liegende Mechanismus scheint an eine Aktivierung von Lipasen gebunden zu sein. Die für diesen Effekt benötigte Heparinkonzentration ist niedriger als die für die Beeinflussung der Blutgerinnung. Der Versuch, die Arteriosklerose des Menschen dadurch günstig zu beeinflussen, daß mittels Heparin die Lipoproteide im Serum verändert werden, hat zu keinem überzeugenden Ergebnis geführt. Dagegen lassen sich alle Erscheinungen der essentiellen xanthomatösen Hyperlipämie durch kontinuierliche Heparinbehandlung gut zurückbilden.

Bei der Anwendung von Heparin sind eine Reihe von *Kontraindikationen* zu beachten, die alle durch die erhöhte Blutungsneigung bedingt sind: offene Wunden, Uterusblutungen, Magen- und Darmulzera, starke Hypertonie, Operationen am Zentralnervensystem, Leber- und Nierenerkrankungen, Alter über 70 Jahre. Treten bedrohliche Blutungen auf, so kann die Heparinwirkung sofort durch die langsame Injektion von *Protaminsulfat*-Lösung (5 ml 1%ig) aufgehoben werden.

Die Nebenwirkungen des Heparin hängen weitgehend von der Reinheit des Präparates ab. Bei allen nicht höchstgereinigten Chargen besteht eine Sensibilisierungsgefahr. Es empfiehlt sich daher nicht, nach einer Pause von 1 bis 2 Wochen die Behandlung erneut zu beginnen. Manchen mit Heparin behandelten Patienten fallen die Haare aus; aber nach 2 bis 3 Monaten wachsen sie meist wieder, so daß nur selten eine Glatze besteht bleibt. Nach monatelanger Heparinzufuhr in Tagesdosen über 150 mg kann sich eine Osteoporose entwickeln.

Heparinoide

Unter diesem Terminus werden halbsynthetische Polyschwefelsäureester von Sacchariden verstanden, die ebenfalls die Blutgerinnung hemmen. Die bisher untersuchten Verbindungen besitzen aber alle eine wesentlich geringere therapeutische Breite als Heparin, so daß ihre Anwendung in der Humanmedizin nur mit Einschränkungen empfohlen werden kann.

¹ Heparin-Novo®, Liquemin®, Thromboliquin®; 1 mg Heparin der internationalen Pharmakopoe enthält destens 100 I.E.

² Depot-Heparin Novo®, Depot-Thrombophob®, Longheparin®

³ Calciparin®

Hirudin

Damit der Blutegel aus der von ihm erzeugten Hautwunde seines Opfers genügende Mengen Blut entnehmen kann, enthält sein Drüsensekret eine Substanz, die mit Thrombin reagiert, es unwirksam macht und auf diese Weise die Blutgerinnung verhindert. Diese als Hirudin bezeichnete Verbindung wird in Salbenform¹ geliefert; wieweit eine perkutane Resorption stattfindet und damit eine Beeinflussung einer lokalen Thrombophlebitis möglich ist, mag dahingestellt bleiben. Falls ein psychotherapeutischer Effekt gewünscht wird, ist das Ansetzen von Blutegeln zu erwägen.

Arvin²

Eine aus dem Gift einer malaiischen Grubenotter, *Agkistrodon rhodostoma*, gewonnene Fraktion reduziert Fibrinogen im Plasma schneller, als es synthetisiert werden kann. Die Wirkung hält tagelang an, sie ist unabhängig von dem Koagulations- bzw. Fibrinolyse-system. Nach intravenöser Infusion bilden sich Mikrogerinnsel, die schnell verschwinden. Die klinische Verwendung bei arteriellen und venösen Thrombosen erscheint aussichtsreich. Erfolge bei Thrombose der V. centralis der Retina wurden beschrieben. Die Fließeigenschaften des Blutes lassen sich durch wöchentliche subkutane Injektionen bei chronischen arteriellen, peripheren Durchblutungsstörungen verbessern.

Hemmung der Gerinnungsfaktorsynthese in der Leber

Abhängigkeit der Synthese von den K-Vitaminen

Prothrombin und die Faktoren V, VII, IX und X werden in der Leber gebildet. Die Synthese kann nur stattfinden, wenn Substanzen, die unter dem Sammelbegriff der Vitamine K zusammengefaßt werden, in der Leber vorhanden sind. Diese Vitamine scheinen die prosthetische Gruppe (Coenzym) eines Enzymsystems zu sein, das für die Bildung dieser speziellen Bluteiweißkörper notwendig ist. Die natürlich vorkommenden Vitamine werden als K₁ (Phytomenadion)³ und K₂ bezeichnet. Es sind Naphthochinonderivate, die in Position 2 eine Methylgruppe und in Position 3 eine lange, ungesättigte Kette tragen. Sie sind nicht wasserlöslich und können im Darm

nur resorbiert werden, wenn genügend Galle vorhanden ist. Die Untersuchung einfacherer Verbindungen ergab für die *Strukturwirkungsbeziehung* folgendes: Der wirksame Bestandteil des Moleküls ist das 2-Methyl-1,4-naphthochinon (Vitamin K₃, Menadion). Fehlt die Methylgruppe, so ist die Verbindung unwirksam, eine Kettenverlängerung in Position 2 führt zum Wirkungsverlust. Kurzkettige Substituenten in Position 3 heben ebenfalls die Wirkung auf. Nur sehr langkettige Substituenten, wie in den natürlichen K-Vitaminen, ergeben wieder ein wirksames Molekül.

Der tägliche Bedarf an Vitamin K läßt sich nicht exakt ermitteln, weil es nicht nur mit den Nahrungsmitteln (Gemüse, pflanzliche Öle etc.) aufgenommen, sondern auch von der Darmflora in großen Mengen gebildet wird. Ein *Vitamin-K-Mangel* kann unter folgenden Bedingungen auftreten: ungenügende Resorption auf Grund fehlender Galle (bei Gallengangverschluß etc.), Abwesenheit von Vitamin K-synthetisierenden Mikroorganismen im Darm (häufige Nebenwirkung von Breitbandantibiotika und physiologisch bei Neugeborenen, bis der Darm besiedelt ist).

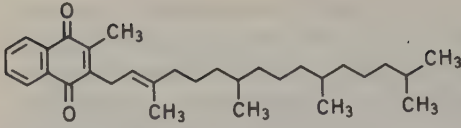
Für Vitamin K ergeben sich damit folgende *Indikationen*:

1. Bei allen Leber- und Gallenerkrankungen, bei denen es durch eine mangelhafte Resorption der natürlichen, nur fettlöslichen K-Vitamine zum Absinken des Prothrombingehaltes kommen kann. Für diesen Zweck sind die wasserlöslichen Präparate vorzuziehen, da sie leicht resorbiert werden.
 2. Bei der Hypoprothrombinämie der Neugeborenen (nach Möglichkeit prophylaktisch am Ende der Schwangerschaft geben).
 3. Bei Sterilisierung des Darmes durch Breitbandantibiotika und der damit verbundenen Unterbindung der Vitamin-K-Synthese.
 4. Bei allen chronischen Funktionsstörungen des Darmes, die mit einer Fettresorptionsbehinderung einhergehen (z. B. Sprue).
 5. Als Antidot zu den Cumarinderivaten (s. unten).
 6. Zur Behebung von Pharmakanebenwirkungen (z. B. Salicylat-Therapie S.112).
- Die *Dosierung* für den Erwachsenen liegt bei 15 bis 50 mg/die, bei Überdosierung von Cumarinderi-

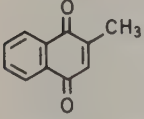
¹ Hirudin-Salbe-Itting®

³ Konaktion®

² Ancrod® (Großbritannien)

Vitamin K₁ Phytomenadion

2-Methyl-3-phytyl-1,4-naphthochinon

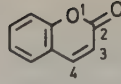
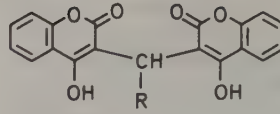
Vitamin K₃, Menadion

2-Methyl-1,4-naphthochinon

vaten müssen höhere Dosen (z. B. 200 mg Vitamin K₁ parenteral) verwandt werden. Bei Neugeborenen ist sehr vorsichtig zu dosieren, 1 mg insgesamt parenteral ist ausreichend. Größere Mengen können bei Neugeborenen und Frühgeborenen zu *ernsten Nebenwirkungen* führen. Es sind hämolytische Anämien und Todesfälle an Kernikterus nach hohen Dosen von Vitamin-K-Präparaten beschrieben worden.

Wirkung der Cumarinderivate (Dicumarole)

Die Cumarinderivate sind Vitamin-K-Antagonisten. Sie besitzen eine Affinität zu dem Apoenzym, dessen Coenzym Vitamin K ist. Zwischen Vitamin K und den Cumarinderivaten besteht eine Konkurrenz um das Apoenzym (s. die Ähnlichkeit der chemischen Strukturen); die Cumarin-Apoenzym-Verbindung ist aber biologisch unwirksam, so daß keine Gerinnungsfaktoren synthetisiert werden können. Die Hemmung dieser Synthese ist sehr spezifisch; denn andere Leberfunktionen werden nicht beeinträchtigt. Aus dem *Wirkungsmechanismus* der Cumarinderivate ergibt sich, daß sie nur in vivo, nicht dagegen wie Citrat und Heparin auch in vitro wirksam sind. Außerdem erklärt der Mechanismus den langsamen Wirkungseintritt: Die im strömenden Blut vorhandenen Gerinnungsfaktoren müssen erst im Laufe von 1 (Faktor VII) bis 3 Tagen (Prothrombin) durch Alterung verschwinden, ehe sich der mangelnde Nachschub aus der Leber durch eine Senkung der Gerinnungsfaktoren im Blut bemerkbar macht. Aus der Konkurrenzreaktion läßt sich ferner die sehr unterschiedliche

Cumarin (Duftstoff aus Melilotus-Arten und Waldmeister = *Asperula odorata*)

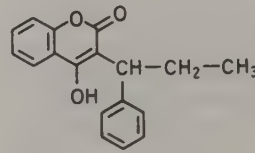
1) R = H

Bishydroxycoumarin, Dicoumarolum¹

3,3'-Methylen-bis-(4-hydroxycoumarin)

2) R = $-\text{C}(=\text{O})\text{O}-\text{C}_2\text{H}_5$ Ethylbiscoumacetat, Äthylidicoumarin²

Bis-[4-hydroxy-cumarinyl-(3)]-essigsäureäthylester

Phenprocoumarol³

3-(1'-Phenylpropyl)-4-hydroxycoumarin

Empfindlichkeit einzelner Individuen gegenüber den Cumarinderivaten ableiten: je reicher die Leber an Vitamin K ist, um so unempfindlicher verhält sie sich gegenüber Dicumarolen und umgekehrt. Wird die Zufuhr dieser Substanzen unterbrochen, so beginnt die Leber wieder, Gerinnungsfaktoren zu synthetisieren. Die Blutgerinnung wird im Laufe einiger Tage normalisiert. Bei Überdosierung von Cumarinderivaten kann die Synthese der Gerinnungsfaktoren durch Gabe großer Mengen Vitamin K₁ (Phytomenadion) schneller aktiviert werden.

Die Dicumarole sind ein eindrucksvolles Beispiel für die Anfälligkeit einer Substanzgruppe gegenüber Interferenzen durch andere Arzneimittel. Die enterale Resorption wird durch die gleichzeitige Einnahme von Adsorbentien (z. B. Antacida, Carbo medicinalis) vermindert. Der Blutspiegel der Cumarinderivate sinkt ab, wenn durch andere Pharmaka eine Enzyminduktion (s. S. 257) in der Leber hervorgerufen wird, die zu einem

¹ Dicumarol®² Tromexan®³ Marcumar®

beschleunigten Abbau führt. Die beiden Interferenztypen bewirkten eine effektive Unterdosierung. Dagegen verursachen alle Pharmaka, die mit der Plasma-Eiweißbindung der Dicumarole konkurrieren, eine effektive Überdosierung. So ist eine erhöhte Blutungsneigung zu erwarten nach Sulfonamiden, oralen Antidiabetika, Phenylbutazon und Verwandten; Clofibrat.

Die Indikationen für die Cumarinderivate sind ähnlich wie die für Heparin, also Verhütung von Thrombosen und Embolien nach Operationen und Behandlung thrombotischer und thrombophlebitischer Zustände. Bei Herzinfarkt ist eine Rezidivprophylaxe mit diesen Substanzen durchführbar. Die Langzeitprophylaxe ist jedoch mit Risiken belastet und im Erfolg fraglich, wenn die Gerinnungsfaktorenaktivität nicht genügend gesenkt wird. Muß eine Therapie sofort einsetzen, so ist sie mit Heparin einzuleiten, gleichzeitig damit beginnt die Zufuhr von Cumarinderivaten, die je nach Dosierung und Präparat erst in 1 bis 3 Tagen wirksam wird. Die Therapie mit Cumarinderivaten darf nicht schematisch durchgeführt werden, sondern muß individuell unter Kontrolle der Gerinnungsfaktoren im Blut erfolgen. Dabei soll der sogenannte Quick-Wert zwischen 15 und 25% des Normalwertes liegen. Nach plötzlichem Absetzen der Zufuhr besteht die Gefahr der überschießenden Gerinnungsfähigkeit des Blutes, die Therapie ist daher ausschleichend zu beenden.

Die Nebenwirkungen ergeben sich vorwiegend aus der gewünschten Hauptwirkung, nämlich der Verhinderung der Blutgerinnung. So können Blutungen in allen Hohlorganen auftreten (Magen-Darm-Kanal, ableitende Harnwege), subkutane Blutungen und Wundblutungen wurden beobachtet. Cumarinderivate passieren im Gegensatz zu Heparin die Placenta. Schwangerschaft und Laktation sind Kontraindikationen; Stillen ist erst 5 bis 8 Tage nach Absetzen der Cumarinderivate ungefährlich. Ferner kommen Überempfindlichkeitsreaktionen, wie Diarrhoen und Urtikaria, vor. Auch können die Haare ausfallen wie bei der Therapie mit Heparin. Die Kallusbildung kann verzögert sein. Die Cumarinderivate können auch die Kapillaren schädigen: Petechien, multiple Ekchymosen mit Gewebnekrosen und eine Verquellung der Glomerulusschlingen treten auf. Wie weit ein kausaler Zusammenhang zwischen der mangelnden Gerinnungsfähigkeit

des Blutes und der Schädigung der Kapillarfunktion besteht, ist nicht klar. Relative Überdosierungen sind bei gleichzeitiger Gabe anderer Medikamente beobachtet worden (s. oben).

Die obengenannten Blutungen sind fast immer Folge einer Überdosierung und eines zu starken Absinkens des Prothrombinspiegels. Eine Überdosierung kann durch Zufuhr großer Dosen Vitamin K₁ (Phytomenadion¹) schneller behoben werden. Sofort läßt sich ein Mangel an Prothrombin und Gerinnungsfaktoren durch eine Bluttransfusion kompensieren.

Eine größere Anzahl von Cumarinderivaten steht in Handelsformen zur Verfügung, zwischen ihnen bestehen prinzipiell keine Unterschiede. Sie werden lediglich verschieden schnell ausgeschieden, so daß die jeweils benötigten Erhaltungsdosen und die Abklinggeschwindigkeiten sehr differieren. Die hier üblichen Präparate seien in der Reihenfolge der größten zur geringsten Abklinggeschwindigkeit aufgezählt (die Prozentzahlen geben etwa an, wieviel Prozent der Initialdosis die Erhaltungsdosis beträgt): Äthylidicumarin² (≈ 50%), Acenocoumarol³ (≈ 45%), Dicoumarolum⁴ (≈ 25%) und Phenprocoumarol⁵ (≈ 15%). Weltweit verbreitet ist Warfarin⁶.

Die Wirkung der Cumarinderivate wurde entdeckt, als in Kanada und den nördlichen Staaten der USA eine Viehkrankheit auftrat, die sich durch eine verstärkte Blutungsneigung auszeichnete. Als Ursache konnte immer festgestellt werden, daß das Vieh verdorbenen Süßklee gefressen hatte. Aus diesem Futter wurden allein etwa 40 Substanzen mit Vitamin K antagonistischen Eigenschaften isoliert. Die einfachste molekulare Struktur, die synthesehemmend wirkt, ist das 4-Hydroxycumarin; durch Substitution in Position 3 steigt die Wirksamkeit. Neben den Cumarinderivaten sind auch Abkömmlinge des Indandion-(1,3) als Vitamin-K-Antagonisten wirksam. Die nahe strukturelle Verwandtschaft mit 4-Hydroxycumarin liegt auf der Hand. Das in die Therapie eingeführte Phenindion⁷ sollte wegen schwerster, eventuell tödlicher Nebenwirkungen nicht benutzt werden.

¹ Konakion® ² Tromexan®

³ Sintrom® = 3-[α(4'-Nitrophenyl)-β-acetyl-äthyl]-4-hydroxycumarin

⁴ Dicumarol®

⁵ Marcumar®

⁶ 4-Hydroxy-3-(3-oxo-1-phenylbutyl)-2-H-chromen-2-one

⁷ Thrombasal® = 2-Phenylindandion

Fibrinolyse

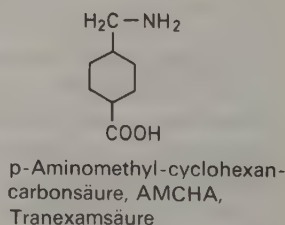
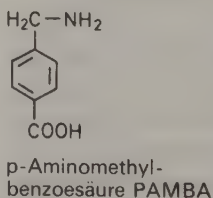
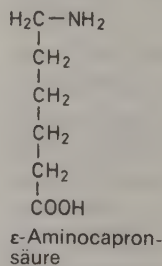
Das Fibrin frischer Thromben kann durch die Aktivität des Ferments Plasmin (Fibrinolytin) in *Polypeptide gespalten* und damit aufgelöst werden. Plasmin ist ein Umwandlungsprodukt des Plasminogen, das in der Globulinfraction des Plasma vorhanden ist. Die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin kann durch einen Aktivator gefördert werden, der von verschiedenen Stämmen hämolytischer Streptokokken produziert und daher Streptokinase genannt wird. Die *intravenöse Infusion* von hochgereinigten Streptokinasepräparaten¹ kann manchmal mit Erfolg benutzt werden, um bei thromboembolischen Erkrankungen und Koronarthrombosen zu versuchen, das Gerinnsel möglichst in den ersten Stunden nach seiner Entstehung aufzulösen. Auch einige Tage, Wochen oder Monate später werden mitunter bei arteriellen und venösen Thrombosen noch Rekanalisierungen beobachtet, anscheinend weil die Organisation der Thromben doch nicht das ganze Lumen betraf. Wenn die Thromben regelrecht organisiert sind, haben Plasmin und damit auch Streptokinase keine Wirkung mehr, da intakte Zellen nicht angedaut werden können. Die *Dosierung* der Streptokinase ist verhältnismäßig schwierig, da sie sich nach der Menge von zirkulierenden Antikörpern richten muß. Die individuelle Empfindlichkeit kann bestimmt werden, indem die Anzahl der Streptokinaseeinheiten gemessen wird, die nach Zusatz zu Patientenblut eine Koagulation in bestimmter Zeit rückgängig machen kann. Der sinnvolle Gebrauch von Streptokinase ist also an in-vitro-Untersuchungen eines Gerinnungslabors gebunden. Die Folgen einer *Überdosierung* von Streptokinase, die eine zu starke Fibrinolyse nach sich zieht, können durch Zufuhr von ε -Aminocaprinsäure² oder besser von p-Aminomethyl-benzoesäure bzw. die im Ring durchhydrierte Verbindung = Tranexamsäure³ durchbrochen werden. Nach der intravenösen Infusion von Streptokinase sind Fieberreaktionen mit Schüttelfrost, Kopf- und Gelenkschmerzen, Übelkeit und allgemeinem Krankheitsgefühl häufig. Die gleichzeitige Gabe von Glucocorticoiden mildert diese *Nebenwirkungen* ab. Jeder Zustand, in dem die Blutgerinnung unversehrt sein muß und das Vorhandensein von Fibrin notwendig ist, also nach Blutungen verschiedener Genese, im Anschluß an Operationen, bei erhöhter Blutungsneigung und bei schwerer Hypertonie, stellt eine Kontraindikation für Streptokinase dar. Vor Anwendung dieses Plasminogenaktivators ist daher ein genauer Blut- und Gerinnungsstatus aufzustellen. Therapeutische Versuche mit aus menschlichem Harn gewonnener *Urokinase* haben bisher günstige Ergebnisse gezeigt.

¹ Kabikinas[®], Streptase[®]

² Epsamon[®], Epsikapron[®]

³ Anvitoff[®], Cyklokapron[®], Ugurol[®]

Während für die intravenöse Applikation hochgereinigte Präparate vorliegen müssen, genügen für *lokale Anwendung* weniger reine Zubereitungen, die außerdem noch ein zweites Ferment aus hämolysierenden Streptokokken, die Streptodornase, enthalten. Sie spaltet Nukleoproteide in Purinbasen und Pyrimidinnukleoside und führt so zum Beispiel zur Verflüssigung von Eiter. Die Nukleoproteide des Eiters stammen aus den zugrunde gegangenen Zellen (Leukozyten, Gewebszellen). Die *Kombination*¹ von Streptokinase und Streptodornase, die beide intakte Zellen nicht beeinträchtigen können, wird benutzt, um fibrinöse oder purulente Exsudate in Körperhöhlen und auf nekrotischen Wunden aufzulösen. Diese Präparate dürfen nur lokal, zum Beispiel in den Lumbal- und Pleuraraum, in Gelenkhöhlen, oder oberflächlich auf Wunden appliziert werden. Frische Blutungen sind eine *Kontraindikation*, weil der Gerinnungsvorgang gehemmt wird, ebenso hat die Fermentkombination keinen Sinn bei frischen Entzündungen ohne fibrinöse oder eitrige Absonderung.



Hemmstoffe einer gesteigerten Fibrinolyse

Der Zustand, wie er im Anschluß an eine Therapie mit Streptokinase auftritt, kann durch Gabe von ε -Aminocaprinsäure oder Tranexamsäure behoben werden. Bei einigen internen Erkrankungen, zum Beispiel Pneumonien, Colitiden, Hämoblastosen, nach Operationen (vor allem nach Prostatektomie, bedingt durch die fibrinolytisch wirksame Urokinase) und nach Geburten kann es infolge gesteigerter Fibrinolyse

¹ Bistreptase[®], Varidase[®]

zu schweren Blutungen kommen. Bei Zwischenfällen dieser Art normalisiert sich das Gerinnungssystem in kurzer Zeit nach Zufuhr von Tranexamsäure oder p-Aminomethylbenzoesäure, schwächer und kürzer wirksam ist die ε -Aminocapronsäure. Diese Substanzen können ihrerseits zu Glomerulusthrombosen, aber auch zu Blutungen führen. Andererseits können die menstruellen Blutverluste vermindert sein, weil die lokale fibrinolytische Aktivität während dieser Periode erhöht ist. Eine weitere Möglichkeit, eine übersteigerte Fibrinolyse zu hemmen, besteht darin, die Aktivität von Plasmin und von den Aktivatoren des Plasminogens zu reduzieren. Zu diesem Zweck wird Aprotinin¹ verwendet.

Thrombozytenaggregation

Die Thromboseneigung kann durch eine Verminderung der Aggregation von Blutplättchen reduziert werden. Dieser Vorgang wird durch einige Substanzen z. B. Acetylsalicylsäure, Dipyridamol und auch niedermolekulares Dextran (s. u.) möglicherweise ausreichend stark gehemmt. Aus diesem Grunde wird versucht, durch Zufuhr von Acetylsalicylsäure thrombotische Prozesse zu verhindern. Der Erfolg einer solchen Prophylaxe läßt sich noch nicht beurteilen.

Blutersatzmittel

Bei dem Ersatz fehlenden Blutes ist zu berücksichtigen, ob ein lebensbedrohlicher Mangel an Erythrozyten oder eine Funktionsstörung auf Grund mangelnden Volumens vorliegt. Ist durch einen akuten Blutverlust der Sauerstofftransport in die Gewebe nicht mehr gewährleistet, weil die Zahl der Erythrozyten eine mit dem Leben nicht mehr verträgliche Grenze unterschritten hat, so muß als notwendige Therapie Frischblut, konserviertes Blut oder Erythrozytenkonzentrat zugeführt werden. Dieselbe Therapie ist auch angezeigt, wenn sich eine lebensbedrohliche Anämie langsam entwickelt hat.

In allen Fällen, in denen nicht die Bedrohung durch Erythrozytenmangel, sondern vielmehr eine Kreislaufschädigung durch einen absoluten oder relativen Volumenmangel (Schock) im Vor-

dergrund steht, genügt es, statt Blut Plasma oder erythrozytenfreie *Plasmaersatzmittel* zu infundieren. Da sich die Plasmaersatzmittel viel einfacher herstellen und lagern lassen als Blutkonserven, kann diese Therapie in Katastrophenfällen als einzige „Blutersatzmaßnahme“ praktiziert werden. Bei den häufig vorkommenden Mischformen von Volumen- und Erythrozytenmangel ist es notwendig, einige Stunden nach der Zufuhr eines Plasmaersatzmittels, das der akuten Überbrückung gedient hat, eine Blutinfusion nachfolgen zu lassen.

An ein Plasmaersatzmittel müssen folgende *Forderungen* gestellt werden: Der kolloidosmotische Druck muß ebenso wie der osmotische Druck dem des Plasma entsprechen. Das Kolloid muß biologisch indifferent sein und wieder aus dem Organismus verschwinden. Dabei soll es lange genug in der Blutbahn bleiben, um eine genügend lange Kreislaufauffüllung zu gewährleisten. Isotone Salzlösungen, wie physiologische Kochsalzlösung, Ringer- oder Tyrode-Lösung verschwinden sehr schnell aus dem Kreislauf, weil das Wasser auf Grund des fehlenden kolloidosmotischen Druckes aus den Gefäßen in das Gewebe aufgenommen wird. Es liegen jetzt drei Präparate vor, die aus ganz verschiedenen Grundkörpern aufgebaut sind; ihnen gemeinsam ist aber ein Molekulargewicht, das im Bereich 25000 bis 70000 liegt, sie werden deshalb, wenn auch langsam, gerade noch von der Niere durch Filtration ausgeschieden. Bei der Schockbekämpfung scheint sich der Volumenmangel besser durch Dextran¹ als durch Polyvinylpyrrolidon² oder Gelatinderivate³ beheben zu lassen.

Dextran

Dextran ist ein Polysaccharid, das von dem Bacterium *Leuconostoc mesenteroides* gebildet wird. Das native Produkt enthält rund 200000 Glucosemoleküle vorwiegend in 1–6-glykosidischer Bindung. Durch hydrolytische Spaltung werden Bruchstücke vom Molekulargewicht um 60000 gewonnen. Die Handelslösung von Dextran¹ enthält 6% der Substanz und 0,9% Natriumchlorid. Es ist ein gutes Plasmaersatzmittel, die Wirkungs-dauer beträgt 6 bis 8 Stunden; es wird zum Teil durch die Niere ausgeschieden (etwa 50% in 24

¹ Macrodex®

³ Haemacel®

² Periston®

¹ Trasylol®

Stunden); der Rest kann im Organismus sehr langsam abgebaut werden (die für das Säugetier und den Menschen ungewöhnliche 1–6-glykosidische Verknüpfung verhindert den sofortigen Abbau). Dextran hat keinen nachteiligen Einfluß auf die Funktion der parenchymatösen Organe. Es kann gelegentlich Antigeneigenschaften besitzen, die vom Reinheitsgrad des Präparates abhängig zu sein scheinen. Die neueren, besser gereinigten Chargen lösen Überempfindlichkeitsreaktionen (Hautjucken, Urticaria usw.) kaum noch aus. Ferner kann eine verlängerte Blutungszeit bei unveränderter Gerinnungszeit und eine Beschleunigung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit auftreten.

Eine 10%ige Lösung von niedermolekularen Dextran¹-Molekülen (Mol.-Gew. um 10000) kann benutzt werden, um Erythrozyten- und Thrombozytenaggregationen (sludge-Bildung) aufzulösen; dadurch wird eine Besserung der Mikrozirkulation erreicht.

Dextran stellt ein gutes Beispiel für die Tatsache dar, daß es Tierspezies gibt, die ungewöhnlich und unvorhersagbar auf eine Substanz reagieren: für die Ratte ist Dextran ausgesprochen giftig! In der experimentellen Medizin benutzt man die Injektion von Dextran in die Rattenpfote, um ein reproduzierbares lokales Ödem auszulösen, das nun wiederum durch „Antirheumatika“ beeinflusst werden kann. Schon dieses eine Beispiel zeigt, wie wichtig es ist, neue als Heilmittel in Aussicht genommene Substanzen an verschiedenen Tierspezies zu prüfen, ehe sie am Menschen untersucht werden können.

Polyvinylpyrrolidon

Diese Substanz ist ein rein synthetisches Polymeres, das mittlere Molekulargewicht beträgt 30000. Eine Handelslösung² enthält 4% Polyvinylpyrrolidon in physiologischer Kochsalzlösung, als Plasmaersatz ist es ähnlich geeignet wie Dextran. Es besitzt keinerlei Antigeneigenschaften.

3 Tage nach der Infusion sind 50 bis 75% des zugeführten Polyvinylpyrrolidon ausgeschieden, ein kleiner Teil wird aber im retikuloendothelien System abgelagert. Diese Substanz kann vom Organismus nicht abgebaut werden. Eine funktionelle Schädigung des retikuloendothelialen Systems durch die Speicherung ist bisher nicht festgestellt worden. Beim Vergleich von Polyvinylpyrrolidon und Dextran wird ersterem die Eigenschaft, nicht abgebaut werden zu können (Dauerspeicherung) als Nachteil, keine Antigeneigenschaften zu

haben als Vorteil angerechnet. Das physikochemische Verhalten des Plasma und der Erythrozyten wird von Polyvinylpyrrolidon ebenso verändert wie vom Dextran. Ein Polyvinylpyrrolidonpräparat mit geringerem durchschnittlichem Molekulargewicht (12500) soll die Eigenschaft haben, Bakterientoxine zu binden und zur Ausscheidung zu bringen. Ein überzeugender therapeutischer Effekt wird aber nicht beobachtet. Der Carbonylsauerstoff verleiht dem Molekül gewisse polare Eigenschaften.

Gelatine

Eine 6%ige Gelatinelösung in physiologischer Kochsalzlösung läßt sich prinzipiell als Plasmaersatzmittel verwenden. Da die Lösung aber vor der Infusion erst durch Erwärmen auf 50°C verflüssigt und während einer längerdauernden Infusion auch auf dieser Temperatur gehalten werden muß, hat sich diese Substanz nicht durchsetzen können. Neuerdings ist es gelungen, durch thermischen Abbau der Gelatine auf Bruchstücke von 12000 bis 15000 Mol.-Gewicht und deren Vernetzung über Harnstoffbrücken Polymerisate von Mol.-Gewicht 35000 herzustellen¹, deren 3,5%ige Lösung bis 4 °C flüssig bleibt; es hat keine Antigeneigenschaften. Wegen des hohen Gehaltes an Calcium ist bei volldigitalisierten Patienten Vorsicht geboten. Die Halbwertszeit im Kreislauf wird mit etwa 4 Stunden angegeben, Dextran und Polyvinylpyrrolidon verhalten sich in dieser Hinsicht sehr ähnlich.

Serum- und Plasmapräparate

Ein Volumenmangel läßt sich sowohl durch eine Bluttransfusion als auch durch Infusion einer Lösung menschlicher Bluteiweißkörper behandeln, Blut- und Plasmaübertragungen sind allerdings nicht risikofrei. Für diesen Zweck sind entsprechende Präparate² verfügbar. Eine Zubereitung mit praktisch unbegrenzter Haltbarkeit ist gefriergetrocknetes Plasma, das pulverförmig ist und wieder gelöst werden kann (Trockenplasma-konserven). Für die einfache Therapie eines Volumenmangels sind diese Zubereitungen meistens nicht notwendig (und zu teuer), sie sind speziellen Indikationen vorbehalten (parenterale Eiweißsubstitutionstherapie, Eiweißmangelzustände etc.).

¹ Haemacel®

² Humanalbumin, Humanserum = Sercetin®

¹ Rheomakrodex®

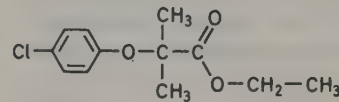
² Periston®

Lipidspiegel des Blutes

Alle bisher zum Zwecke der *Pharmakotherapie der Arteriosklerose* verwendeten Mittel haben bestenfalls nur ein Symptom der bei dieser Erkrankung bestehenden Veränderungen korrigiert. Häufig wurde versucht, den erhöhten Cholesterinspiegel zu senken. Diese Maßnahme beruht auf der einseitigen Anschauung, daß der Cholesterinspiegel das wichtigste Symptom der sklerotischen Erkrankungen wäre. Tatsächlich besteht aber eine bessere Korrelation zwischen dem Auftreten von ischämischen Herzerkrankungen und dem Neutralfettspiegel als zu dem Cholesterinspiegel. Da sich zeigte, daß eine cholesterinarme Nahrung keinen Erfolg hat, wurde versucht, die Cholesterinsynthese im Körper zu hemmen. Danach traten aber schwere toxische Erkrankungen auf. Durch einige Substanzen ließ sich der Cholesterinspiegel senken; aber gleichzeitig wurde sogar der Spiegel der Neutralfette erhöht. Eine Substanz die den Cholesterin- und Triglyzeridspiegel im Blut senkt und die Gesamtgerinnungszeit verlängert, ist Clofibrat¹. Der erhöhte Blutlipidgehalt läßt sich durch eine Dauertherapie in vielen Fällen anhaltend senken.

¹ Atheroprone®, Dura-Clofibrat®, Regelan®, Skleromex®, Atherolip® = Aluminiumbisclofibrat

Die Konsequenz dieser Wirkung auf den Verlauf der Arteriosklerose läßt sich noch nicht beurteilen. Der Effekt von Clofibrat ist an die Anwesenheit von Schilddrüsenhormon gebunden. Bei der Prophylaxe des Myokardinfarktes hat es sich bewährt. Es muß allerdings der Typ der Hyperlipidämie berücksichtigt werden und die Einhaltung einer angemessenen Diät gewährleistet sein. In großen Beobachtungsreihen senkte Clofibrat eindeutig die Frequenz, mit der nicht tödliche Myokardinfarkte im Vergleich zu Kontrollserien auftraten. Dabei war diese Wirkung statistisch unabhängig von einer Senkung des Lipidspiegels. Die Tagesdosen betragen um 1,5 g. Clofibrat besitzt verhältnismäßig wenig Nebenwirkungen: gastrointestinale Störungen, gelegentlich Lebervergrößerung und Funktionsstörung (Transaminasen-Anstieg). Zur Interferenz mit Antikoagulantien s. S. 71 u. 266.



Clofibrat
2-(4-Chlor-phenoxy)-2-methyl-propion-
säureäthylester

Niere und Elektrolyte

Niere

Grundzüge der Harnbereitung

Proximaler Tubulus. Nach der Herstellung des Primärharnes im Glomerulus, eines Ultrafiltrates, das außer Eiweiß und anderen hochmolekularen Substanzen (Grenze beim Mol.-Gew. von ca. 70000) alle gelösten Stoffe des Plasma enthält, wird im Verlaufe des Nephron durch aktive Tätigkeit der Tubuluszellen Natrium aus dem Tubuluslumen in das peritubuläre Interstitium resorbiert. Die gleichzeitige Resorption von Wasser ist ein passiver physikochemischer Vorgang, der durch den infolge des Natriumtransportes entstandenen osmotischen Gradienten ausgelöst wird. Dieser Prozeß erfordert keine Energie. Dasselbe gilt wohl auch für die Rückresorption von Chlorid, das infolge des beim Transport des positiv geladenen Natrium entstandenen, elektrochemischen Gradienten passiv aus dem

Tubuluslumen nachgeholt wird. Natürlich wird auch eine große Zahl anderer niedermolekularer Substanzen (wie Glucose, Aminosäuren, Kalium und vieles andere) rückresorbiert.

Gegenstromsystem. Nach der Rückresorption von mindestens 80% Natrium, Chlorid und Wasser im proximalen Tubulusabschnitt besitzt der Harn noch immer den osmotischen Druck von Plasma (300 m Osmol/l). Er wird dann bei der Passage durch die Markzone bis zur Spitze der Nierenpapille immer mehr konzentriert, maximal bis zu 1400 m Osmol/l. Dies wird dadurch ermöglicht, daß die Tubuluszellen des aufsteigenden Schenkels der langen Henleschen Schleife aktiv Natrium in das Interstitium befördern (Chlorid folgt auch hier dem Natrium, Wasser dagegen nicht, wie in den anderen Tubulusabschnitten). Da der aufsteigende Schenkel über das Interstitium mit dem absteigenden Schenkel und auch mit den die Henleschen Schleifen und die

Sammelrohre versorgenden Vasa recta in Verbindung steht, können in diesem komplexen *Haarnadelgegenstromsystem* auf gleicher Höhe des Nierenmarkes alle Gewebe denselben osmotischen Druck aufrechterhalten. Der Erfolg ist der Abtransport von Natrium und Chlorid durch die Vasa recta; es erscheint im distalen Tubulus ein plasmaisotoner oder sogar hypotoner Harn. Dort und in den Sammelrohren wird wiederum Natrium resorbiert (Abb. 30).

Renin- und Angiotensinmechanismus. Das in den juxtaglomerulären Zellen der Niere freigesetzte Renin beeinflusst die Durchblutung der Niere durch Bildung von gefäßverengerndem Angiotensin (Abb. 30). Es sei darauf hingewiesen, daß die Nierendurchblutung einer Autoregulation unterliegt: in einem großen Blutdruckbereich ist die Durchblutung der Niere druckunabhängig. Die Renin- bzw. Angiotensinbildung ist abhängig vom Natriumgehalt des Harnes oder

wahrscheinlicher des Resorbats im distalen Konvolut. Injektionen von hypertonen Natriumchloridlösungen in diesen Teil des Nephron bewirken auf dem Wege über die hier gelegenen Zellen der Macula densa eine isolierte Vasokonstriktion und Unterbrechung der Harnbildung *dieses einen Nephron*, ein Zeichen für einen lokalen Einfluß der Macula densa auf die benachbarten reninproduzierenden juxtaglomerulären Zellen. Durch diesen Mechanismus kann es bei einer vorübergehenden Verminderung der Harnbildung, zum Beispiel im Schock, zu einer langanhaltenden Unterbrechung der Durchblutung der Nephronen kommen, auch wenn der allgemeine Blutdruck wieder normalisiert ist. Um bei einem eingetretenen Schock möglichst frühzeitig die Entstehung der Schockniere zu verhindern, ist mit einem osmotischen Diuretikum (Mannit) für eine forcierte Diurese, d. h. Senkung der Na-Konzentration an der Macula densa, zu sorgen.

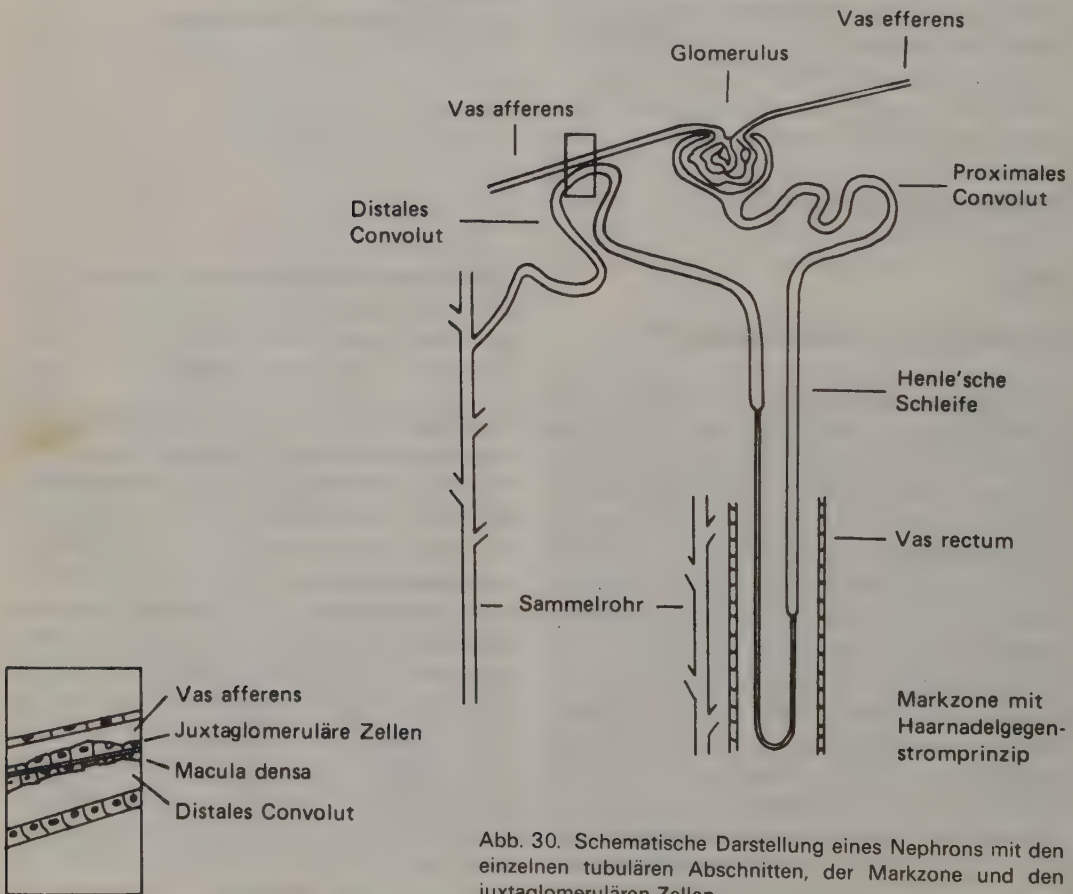


Abb. 30. Schematische Darstellung eines Nephrons mit den einzelnen tubulären Abschnitten, der Markzone und den juxtaglomerulären Zellen.

Der geschilderte, lokal ablaufende vasokonstriktorische Mechanismus wird noch überlagert von einer zweiten Eigenschaft des Angiotensin, nämlich einer Aldosteronfreisetzung aus der Zona glomerulosa der Nebennierenrinde.

Sammelrohre. Bei der Passage durch die Sammelrohre kommt es in Gegenwart von anti-diuretischem Hormon (Vasopressin) wiederum zu einer beträchtlichen Konzentrierung des Harnes infolge von passiver Wasseraufnahme in das hypertonsche Interstitium. Diese Konzentrierung erfolgt auch bei dem aus den kurzen Henleschen Schleifen stammenden Harn. Bei Abwesenheit von Vasopressin ist das Epithel der Sammelrohre für Wasser undurchlässig.

Resorption von Bicarbonat, Sekretion von H-Ionen. Die im Primärharn vorhandenen, an sich schwer resorbierbaren Bicarbonat-Ionen erscheinen normalerweise nicht im Harn. Dies hat zwei Gründe:

a) In der Tubuluszelle kommt es zu folgender Reaktion



Dieser Vorgang wird durch das Ferment Carboanhydrase katalysiert.

b) Die in der Zelle gebildeten H-Ionen werden gegen im Tubuluslumen vorhandene Natrium-Ionen ausgetauscht. Es entsteht im Lumen H_2CO_3 , das sich wiederum in $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$ umwandelt. Das leicht diffusible CO_2 wird von den Tubuluszellen aufgenommen.

Kaliumausscheidung. Das Kalium des Primärharnes wird wohl völlig im proximalen Tubulus zurückresorbiert, während das im Harn auftretende aus einem im distalen Tubulus vollzogenen Austausch gegen Natrium stammt. Bei diesem Ionenaustausch gegen Natrium-Ionen konkurrieren Wasserstoff-Ionen und Kalium-Ionen miteinander. Dies hat folgende Konsequenzen: a) Erhöhte Kaliumzufuhr führt infolge der zurückgedrängten Wasserstoff-Ionen-Ausscheidung zu alkalischem Harn. b) Wenn weniger Wasserstoff-Ionen zur Verfügung gestellt werden, etwa unter der Wirkung von Carboanhydrasehemmstoffen (s. unten), wird die Kalium-Ionen-Ausscheidung erhöht. c) Wenn im distalen Tubulus kein Natrium zum Ionenaustausch zur Verfügung steht, wird die Kaliumausscheidung entsprechend ver-

mindert. Bei erhöhtem Angebot von Natrium im distalen Tubulus kann Kalium vermehrt ausgeschieden werden.

Ausscheidung von Ammoniak. Vom Epithel der Sammelrohre wird Ammoniak wahrscheinlich durch Diffusion in das Lumen abgegeben, so daß Ammonium-Ionen im Harn erscheinen. Bei saurem Harn ist die Ammoniakabgabe und Ammonium-Ionen-Ausscheidung erhöht, bei alkalischem Harn vermindert.

Methoden zur Prüfung von Diuretika

Meistens werden Diuretika an nichtnarkotisierten Hunden getestet, die mit Wasser oder Kochsalzlösung belastet sind. Auch Ratten im Durstzustand sind häufig geeignet. Zur näheren Untersuchung des Wirkungsmechanismus werden bei Hunden folgende Werte ermittelt: Glomerulusfiltrat mit Hilfe der Inulin-Clearance, die Plasmadurchströmung mit Hilfe der p-Aminhippursäure-Clearance. So läßt sich feststellen, ob und in welchem Ausmaß eine Substanz auf die Harnbereitung einwirkt, zum Beispiel wieviel vom ursprünglich filtrierten Natrium im Harn erscheint. Isolierung von Tubuli mit Hilfe von Kollagenase-Verdauung des umgebenden Bindegewebes, Punktionen und Durchspülungen einzelner Tubulusabschnitte sowie Katheterisierung von Sammelrohren können zusammen mit der sogenannten „stop-flow“-Technik weitere Erkenntnisse über Funktionen einzelner Nierenabschnitte und die Einflüsse von Pharmaka ergeben. Zur Erforschung der Rückgewinnung von Na^+ und Wasser im distalen Nephron hat sich die Krötenblase, deren Epithel entwicklungsgeschichtlich dem Tubulusepithel entspricht, als geeignetes Modell erwiesen; z. B. wirken Aldosteron und Vasopressin an beiden Objekten analog.

Diuretika

Als Diuretika bezeichnete man ursprünglich Substanzen, die eine vermehrte Harnausscheidung verursachen. Da aber bei der klinischen Anwendung etwa zur Ausschwemmung von Ödemen nicht die Ausscheidung von Wasser allein zum Erfolge führt, sondern nur die Ausscheidung von Natrium, ist es besser, Diuretika solche Stoffe zu nennen, die durch eine direkte Wirkung an der Niere die Ausscheidung von Natrium erhöhen. Sie werden mitunter auch „Natriuretika“ genannt oder im Hinblick auf die Eliminierung von

Salzen auch „Saluretika“. Infolge der Verminderung von Natrium und entsprechender Anionen im Extrazellulärraum kommt es zur Ausschwemmung von Wasser und zum Verschwinden vorhandener Ödeme. Aber auch bei ödemfreien Menschen kann der Extrazellulärraum verringert werden. Forcierte Diuresen sind nicht ungefährlich, weil vor allem bei älteren Patienten durch Blutdrucksenkung, Plasmavolumenverminderung und Bluteindickung Thrombo-Embolien entstehen können. Es muß eine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet sein.

Im folgenden werden noch einige Diuretika besprochen, die im Laufe der Entwicklung von besser wirksamen und weniger giftigen Pharmaka abgelöst wurden. Trotzdem finden sie Erwähnung, weil ihre Wirkungen auf Prinzipien beruhen, die physiologisch-pharmakologisch interessant erscheinen, und weil sie unter bestimmten Bedingungen auch heute noch als Arzneimittel verwandt werden können. – Auf Grund ihrer starken saluretischen Wirkung und ausreichenden therapeutischen Breite haben die Benzothiadiazinderivate und weitere neu entwickelte Substanzen eine sehr große Bedeutung gewonnen und stehen im Vordergrund der Therapie mit Diuretika.

Osmotische Diuretika

Ähnlich wie bei einem dekompensierten Diabetes mellitus große Mengen von Glucose im Harn zu einer Ausscheidung beträchtlicher Mengen von Wasser führen, läßt sich durch intravenöse Zufuhr von Mannit¹ (Mannitol), einem sechswertigen Alkohol, eine gesteigerte Harnausscheidung erzeugen. Da Mannit im Gegensatz zu Glucose nicht zurückresorbiert wird, erscheint es mit einer entsprechenden Menge Wasser im Endharn. Derartige osmotische Diuretika haben nur einen geringen saluretischen Effekt. Mannit ist aber außerordentlich wertvoll, um die Ausbildung eines Nierenversagens im Schock zu verhindern (s. S. 76). Eine wichtige Indikation für die Zufuhr hypertotonischer Mannit-Lösungen (20%ig) sind akute Organödeme, wie Hirn- und Lungenödeme, die eventuell schnell mobilisiert und renal eliminiert werden. Ferner kann die renale Ausscheidung von Giften beträchtlich gesteigert wer-

den. Dieser Effekt läßt sich zum Beispiel bei einer Barbiturat- oder Salicylatvergiftung ausnutzen. Um eine kräftige osmotische Diurese auszulösen und zu unterhalten, werden 0,5 bis 2 Liter 10%ige Mannitlösung in 6 Stunden infundiert (Vorsicht! Exsikkosegefahr!). Beim Vorliegen einer Anurie oder einer schweren kardialen Dekompensation ist diese Behandlung kontraindiziert. In analoger Weise kann ein anderer sechswertiger Alkohol, Sorbit, verwendet werden. Früher wurde Harnstoff in Tagesdosen von 30 bis 60 g per os als osmotisches Diuretikum verwendet. Diese Behandlung ist heute verlassen.

Purinderivate

Theophyllin, Coffein und Theobromin wirken schwach diuretisch. Dabei ist meistens nicht die an sich zu registrierende Vermehrung des Glomerulusfiltrates für den Effekt verantwortlich, sondern eine verminderte Rückresorption im Tubulus. Außerdem wird die Markdurchblutung erhöht, die ihrerseits zu einer vermehrten Auswaschung des Interstitium führt. So wird das Gegenstromsystem weniger wirksam, und der Endharn enthält mehr Wasser und Natrium. Theophyllin ist stärker wirksam als Coffein und Theobromin. Die Wirkung ist unsicher und läßt bei Wiederholung häufig nach, so daß eine erfolgreiche diuretische Therapie mit dieser Substanzgruppe nicht durchgeführt werden kann.

Quecksilberdiuretika

In früheren Zeiten hat man versucht, diuretische Wirkungen von Mercurochlorid (Kalomel, Hydrargyrum chloratum, Hg_2Cl_2) für die Therapie auszunutzen. Aber die Wirkung ist unsicher und die therapeutische Breite sehr gering. Erst die Einführung von organischen Verbindungen mit kovalent-gebundenem Quecksilber, die in Lösung keine Quecksilber-Ionen abgeben, führte zu wirksamen Diuretika, die heute obsolet sind.

Carboanhydrasehemmstoffe

Oben wurde bei der Besprechung der Grundzüge der Harnbereitung geschildert, wie unter der Wirkung des Fermentes Carboanhydrase Natriumbicarbonat aus dem Tubuluslumen verschwindet. Eine große Gruppe von Sulfonamiden vermag die Carboanhydrase zu hemmen, z. B. Acetazolamid². Der Erfolg dieser Hemmung ist, wie theoretisch zu erwarten: a) Es werden weniger Wasserstoff-Ionen zum Austausch zur Verfügung gestellt. b) Der Austausch Natrium-Ionen gegen

¹ Osmofundin®

² Diamox® = 2-Acetylaminio-1,3,4-thiadiazol-5-sulfonamid

Wasserstoff-Ionen ist vermindert. c) Im Harn erscheinen vermehrt Natrium-Ionen, Kalium-Ionen, Bicarbonat-Ionen und Wasser. d) Die Ammonium-Ionen-Ausscheidung ist vermindert. e) Es entsteht infolge des Basenverlustes eine Acidose im Organismus. f) Diese Acidose hemmt die weitere Wirkung der Carboanhydrasehemmstoffe, so daß der diuretische Effekt nur ca. 6 bis 12 Stunden anhält.

Aufnahme, Ausscheidung. Während der Harn unmittelbar nach der intravenösen Injektion von Acetazolamid alkalisch wird, beginnt die Wirkung nach oraler Zufuhr etwa nach 30 Minuten und erreicht das Maximum nach ca. 2 Stunden. Die Substanz wird durch tubuläre Sekretion zu 80% in 8 bis 12 Stunden und vollständig in 24 Stunden unverändert ausgeschieden.

Anwendung. Carboanhydrasehemmstoffe vom Typ des Acetazolamid haben nach der Einführung der Benzothiadiazin-Derivate nur noch ein beschränktes Anwendungsgebiet. Ihre natriuretische Wirkung ist verhältnismäßig schwach und geht bei täglicher Zufuhr immer mehr zurück. Zur Ausschwemmung kardialer Ödeme werden sie nicht mehr benutzt, dagegen mitunter zur kurzdauernden Unterstützung der Therapie des akuten Glaukoms. Dieser Effekt beruht auf einer Verminderung der Kammerwassersekretion. Ob die antiepileptische Wirkung auf der auch sonst oft wirksamen allgemeinen Acidose beruht oder ob grundsätzlich ein Carboanhydrasehemmeffekt bei der Liquorproduktion eine Rolle spielt, ist nicht bekannt. Sulthiam¹, ein weiterer Carboanhydrasehemmstoff wird gelegentlich ebenfalls zur Epilepsiebehandlung eingesetzt. Die Tagesdosen von Acetazolamid per os liegen zwischen 250 mg und 1 g. Bei Epilepsie werden diese Dosen 1mal täglich gegeben, bei Glaukom 250 mg alle 4 Stunden.

Nebenwirkungen. Da mit Ausnahme der Glaukom- und Epilepsiebehandlung eine längere Therapie mit diesen Substanzen nicht mehr üblich ist, seien nur einige Nebenwirkungen erwähnt: Dösigkeit, Parästhesien und andere nervöse Erscheinungen; ferner die mit der Hauptwirkung in Zusammenhang stehenden Veränderungen des Elektrolytstoffwechsels.

Benzothiadiazinderivate, „Thiazide“

Bei dieser Gruppe handelt es sich um eine Fortentwicklung aus den Carboanhydrasehemmstoffen vom Typ des Acetazolamid. Die $\text{SO}_2\text{-NH}_2$ -Gruppe am Ring ist erhalten geblieben, ebenso eine gewisse Carboanhydrasehemmwirkung. Aber für die *zusätzliche neue und wesentliche* Wir-

kung ist ein Chloratom (oder CF_3) in unmittelbarer Nachbarschaft am Ring notwendig.

Durch folgende Veränderungen des Chlorothiazidmoleküls wird die Wirkung zum Teil beträchtlich verstärkt: a) Einführung von 2 Wasserstoffatomen an der 3,4-Doppelbindung (Hydrochlorothiazid¹). b) Austausch des Chloratoms in Stellung 6 gegen eine CF_3 -Gruppe. c) Substitution des Wasserstoff in Stellung 3 durch verschiedene organische Radikale.

Wirkungsmechanismus. Die wichtigste Wirkung der Benzothiadiazinderivate ist die Hemmung der Resorption von Natrium und Chlorid vorwiegend im distalen Tubulus; sie ist ähnlich wie nach Quecksilberdiuretika. Trotzdem muß der Wirkungsmechanismus verschieden sein; denn es ist möglich, den *maximalen* Effekt des einen Diuretikum durch Gabe des zweiten aus der anderen chemischen Gruppe noch zu erhöhen. Erst nach hohen Dosen ist *zusätzlich* eine Carboanhydrasehemmwirkung zu beobachten, so daß der Harn dann bei gleichzeitiger Ausscheidung von Bicarbonat alkalisch wird. Die dann eingeschränkte Sekretion von Wasserstoff-Ionen bzw. Verminderung der Ammoniumausscheidung ist in den distalen Teil des Nephron zu lokalisieren. Die Kaliumausscheidung wird nicht nur in diesen carboanhydrasehemmenden Dosen vermehrt, sondern auch bei niedrigeren Dosen, weil im distalen Teil des Nephron mehr Natrium für den Austausch gegen Kalium zur Verfügung steht.

Die antihypertonische Wirkung dieser Substanzen wird vorwiegend auf die vermehrte Ausscheidung von Natrium bezogen, der Effekt ist der einer kochsalzarmen Diät vergleichbar. Die Verkleinerung des Extrazellulär-raumes geht trotz erhaltener antihypertoner Wirkung nach einiger Zeit zurück. Eine gewisse gefäßtonusmindernde Wirkung ist wahrscheinlich (s. bei Furosemid). Außerdem wurde bereits eine direkt gefäßweiternde Substanz aus dieser Gruppe hergestellt; sie war allerdings nicht für die Therapie brauchbar, weil sie gleichzeitig zu Natriumretention führte.

Aufnahme, Verteilung. Chlorothiazid wird beim Menschen nur zu 10 bis 20% (beim Hund 100%) aus dem Darm resorbiert. Dies ist der eine Grund für die schwächere Wirkung im Vergleich zu allen anderen Chlorothiazidderivaten, die schnell und vollständig vom Darm resorbiert

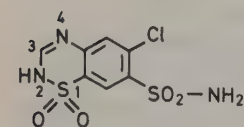
¹ Ospolot®

¹ Esidrix®

werden. Außerdem ist aber die Verteilung auf Extra- und Intrazellulärraum in Abhängigkeit von der Lipoidlöslichkeit verschieden stark. Es scheint so, als ob die besser lipoidlöslichen, in die Nierenzellen eindringenden neueren Derivate auch deshalb einen stärkeren Effekt haben als Chlorothiazid. Alle Substanzen werden im proximalen Tubulus durch aktive Sekretion ausgeschieden.

Anwendung. Diese Mittel haben zur Ausschwemmung kardialer Ödeme wegen der geringen Nebenwirkungen und der Möglichkeit oraler Zufuhr die Quecksilberpräparate verdrängt. Auch manche Ödemformen bei nephrotischem

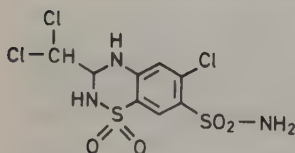
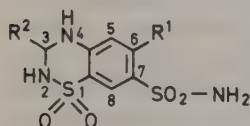
Syndrom lassen sich beeinflussen. Zur Entwässerung bei Leberzirrhose sind sie wegen der Gefahr des Kaliumverlustes (Leberkoma) weniger geeignet. Alle Mittel dieser Gruppe sind qualitativ gleich wirksam. Da auch die therapeutische Breite gleich ist, bringt es keinen Vorteil, die Mittel zu verordnen, die, in Milligramm ausgedrückt, die stärkste Wirkung haben. Diese Mittel sind je nach Schwere der Erkrankung allein oder in Kombination mit anderen antihypertonen Substanzen zur Behandlung des Hochdrucks geeignet (s. S. 44). Bei nephrogenem Diabetes insipidus können sie mitunter Durst und Harnmenge beträchtlich vermindern (Näheres s. „Antidiuretika“ S. 83).



Chlorothiazid¹

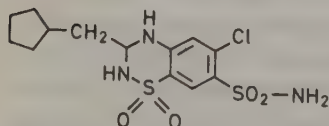
6-Chlor-7-sulfamyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd
(mittlere Dosierung 2 × täglich 250–500 mg)

Benzothiadiazin-Derivate



Trichlormethiazid²

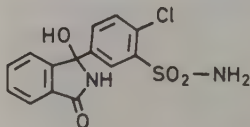
3-Dichlormethyl-3,4-dihydro-6-chlor-7-sulfamyl-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd
(mittlere Dosierung 2–8 mg/die)



Cyclopenthiazid³

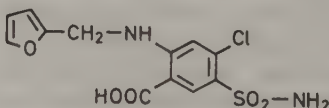
3-Cyclopentylmethyl-6-chlor-7-sulfamyl-3,4-dihydro-1,2,4-benzothiadiazin-1,1-dioxyd
(mittlere Dosierung 0,5–1 mg/die)

Benzothiadiazin-Analoga



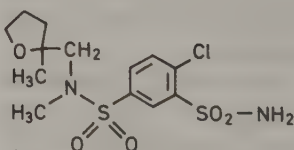
Chlorthalidon⁴

1-Oxo-3-(3'-sulfamyl-4'-chlorphenyl)-3-hydroxyisindolin (mittlere Dosierung 100–300 mg/die)



Furosemid⁵

N-(2'-Furylmethyl)-4-chlor-5-sulfamyl-anthranilsäure
(mittlere Dosierung 40–80 mg/die)



Mefrusid⁶

N-(4'-Chlor-3'-sulfamoyl-benzol-sulfonyl)-N-methyl-2-amino-methyl-2-methyl-tetra-hydrofuran
(mittlere Dosierung 25–75 mg/die)

¹ Chlotride®

² Esmarin®

³ Navidrex®

⁴ Hygroton®

⁵ Lasix®

⁶ Bycaron®

Nebenwirkungen. Magenbeschwerden, Erbrechen, Durchfälle kommen manchmal vor. Bei zu starker und schneller Entwässerung kann durch die Hämokonzentration eine Verschlechterung der Herz-Kreislauf-Situation eintreten. Dabei ist die Thrombosegefahr umso größer, wenn keine mobilisierbaren Ödeme vorliegen oder wenn keine ausreichende Flüssigkeitszufuhr gewährleistet ist. Die wesentlichste und unter Umständen gefährliche Nebenwirkung ist die Hypokaliämie, die allein auf die Kaliumverluste durch die Niere zu beziehen ist. Digitalisüberdosierung, Nebennierenrindenhormone etc. können diese Erscheinungen verschlimmern. Orale Zufuhr von Kaliumsalzen organischer Säuren, bei Hypochlorämie von Kaliumchlorid verhindert diese Gefahren (s.S. 84). Es kommt zu einer meist bedeutungslosen und nach Absetzen reversiblen Retention von Harnsäure, weil deren Sekretion im Tubulus vermindert wird. Nur bei Disposition zu Gicht können Anfälle ausgelöst werden. Ferner wird mitunter die Glucosetoleranz vermindert, der zugrunde liegende Mechanismus ist noch nicht restlos bekannt. Dadurch können prädiabetische oder diabetische Zustände entsprechend verschlechtert werden. Auch diese Wirkung ist reversibel. Die diabetogene Wirkung kann eventuell durch Kaliumzufuhr abgeschwächt werden. Auch mit Hyponatriämie und Hypomagnesiämie ist gelegentlich zu rechnen. Schwere Erscheinungen, wie Purpura, Agranulozytose und Hyperparathyreoidismus, sind äußerst selten.

Benzothiadiazinanaloge

Chlorthalidon¹, Mefrusid² und Quinethazon³ enthalten dieselben Wirkgruppen wie Chlorothiazid und besitzen daher qualitativ ähnliche Wirkungen. Chlorthalidon wird sehr langsam vom Darm aus resorbiert, so daß wohl auf diese Weise die etwa zwei Tage andauernde Wirkung einer einmaligen Gabe erklärt werden kann. Bei täglicher Gabe besteht Kumulationsgefahr.

Furosemid⁴ hemmt die Natriumrückresorption im gesamten Tubulus; eine maximale Chloro-

thiaziddiurese ist durch Zufuhr von Furosemid noch zu steigern. Dies spricht für nicht identische Angriffspunkte. Die Wirkung von Furosemid tritt auch nach oraler Zufuhr sehr schnell ein und geht schnell vorüber, daher eignet es sich nicht zur Dauertherapie des Hochdrucks. Im Gegensatz zu anderen Saluretika erhöht Furosemid die Nierendurchblutung. Nach intravenöser Gabe von Furosemid werden infolge der Bluteindickung Ödeme verschiedener Genese ausgeschwemmt (so z. B. auch Lungen- und Hirnödeme). Furosemid hat in Dosen von 50 bis 100 mg intravenös injiziert eine akute hämodynamische Wirkung: die Kapazitäts- und Nierengefäße werden erweitert, dadurch sinkt das venöse Angebot an das Herz, das so entlastet wird. Dies erklärt die erfolgreiche „Sofortbehandlung“ bei akutem Herzversagen, z. B. auch bei Myokardinfarkt.

Anwendung und Nebenwirkungen von Chlorthalidon, Quinethazon und Mefrusid sind dieselben wie bei Benzothiadiazinderivaten. Bei Versagen dieser Mittel kann Furosemid noch wirksam sein. Auch nach Furosemid-Gabe ist die Kaliumausscheidung vermehrt.

Diuretika anderer chemischer Struktur

Etacrynsäure¹ steigert ebenso wie die Benzothiadiazinderivate die Natrium-, Chlorid-, Kalium- und Wasserausscheidung. Sie unterscheidet sich aber in ihrem feineren Wirkungsmechanismus von den übrigen Saluretika und ist auch bei einer Resistenz gegen Benzothiadiazinderivate wirksam. Das Mittel greift im gesamten Verlauf des Tubulus an. Es reagiert mit SH-Gruppenhaltigen Proteinen in ähnlicher Weise wie Quecksilberdiuretika, die tubuläre, Na-K-aktivierbare ATPase wird gehemmt. Die durch Etacrynsäure und andere starke Saluretika zusätzlich auftretende Harnmenge ist blutisoton und addiert sich zur ursprünglichen Harnmenge. Aufgrund des großen zusätzlichen Volumens an isotoner Lösung wird die osmotische Konzentration des Endharnes in Richtung Isotonie verschoben, unabhängig davon, ob der ursprüngliche Harn hyperten oder hypoten war.

Nach oraler Gabe beginnt die Diurese in etwa 30 Minuten, bei einem Maximum nach 2 Stunden ist mit einer Wirkungsdauer von 6–8 Stunden zu

¹ Hygroton®

⁴ Lasix®

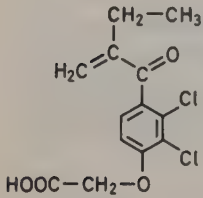
² Baycaron®

³ Aquamox® = 6-Sulfamyl-7-chlor-2-äthyl-1,2,3,4-tetra-hydro-4-oxo-chinazolin

¹ Edecrin®, Hydromedin®

rechnen. Chlorid wird etwas mehr ausgeschieden als Natrium. Wegen der erhöhten H^+ -Ausscheidung besteht eine Tendenz zu metabolischer hypochlorämischer Alkalose. Auch Kalium wird ebenso wie nach den anderen Saluretika vermehrt ausgeschieden.

Die Indikationen entsprechen denen der anderen Saluretika. Wegen des schnellen und sehr starken diuretischen Effektes wirkt intravenös zugeführte Etacrynsäure ebenso wie Furosemid bei Lungen- und Hirnödemen günstig. Als Kontraindikationen gelten Anurie, Cor pulmonale und Alkalose. Die Nebenwirkungen gleichen im wesentlichen denen anderer Saluretika. Gelegentlich steigt der Harnstoff- und Harnsäurespiegel im Blut an, Magen-Darm-Beschwerden kommen vor, ferner auch Hyperglykämien.



Etacrynsäure
2,3-Dichlor-4-(2'-methylbutyryl)-
phenoxyessigsäure
(mittlere Dosierung 50–150 mg/die)

Triamteren¹ erhöht die Natrium-, Chlorid- und Wasserausscheidung, während die Kaliumexkretion meistens vermindert wird. Die Ursache für diesen Effekt liegt wahrscheinlich in einer Behinderung des Natrium-Kalium-Austausches im distalen Nephron. Die Anwendung von Triamteren ist wegen der ausgeprägten Nebenwirkungen (Erbrechen, Diarrhoen, Schwächegefühl usw.) begrenzt.

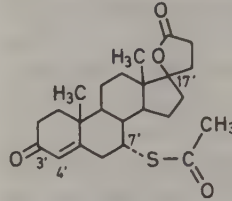
Aldosteronantagonisten

Gelegentlich einer Therapie mit sehr großen Dosen Progesteron wurde bei Gegenwart von genügend Aldosteron eine Natriuresis beobachtet. Die Vermutung, daß hier eine Konkurrenzreaktion abläuft, bestätigte sich, als durch andere Steroide ein noch besserer Antagonismus gegen Aldosteron zu erzielen war. Die Substanz mit der stärksten Wirkung ist Spironolacton².

¹ Jatrofur® = 2,4,7-Triamino-6-phenyl-pteridin

² Aldactone®

Spironolacton hemmt die Wirkung von Aldosteron und auch von Cortexon am distalen Tubulus. Näheres s. S. 183. So werden Natrium- und Chlorid-Ionen vermehrt ausgeschieden. Infolge des verminderten Kationenaustausches im distalen Teil des Nephron wird die Ausscheidung von Kalium- und Wasserstoff-Ionen vermindert. Ein hormonartiger Effekt ließ sich nach Spironolacton mit Ausnahme vereinzelter Fälle von Gynäkomastie nicht feststellen, jedoch kam es bei nierenkranken Frauen zu Amenorrhöen.



Spironolacton

3-(3'-Oxo-7'-α-acetylthio-17'-β-hydroxy-Δ⁴-androst-17'-yl)-propionsäurelacton

Spironolacton ist indiziert bei Leberzirrhose mit Aszites und manchen Fällen von kardialem Ödem. Häufig ist die Kombination mit anderen Diuretika zweckmäßig. Dabei addieren sich die natriuretischen Wirkungen der Benzothiadiazinderivate und des Spironolacton, während sich die Wirkungen auf die Kaliumausscheidung gegenseitig aufheben. Bei nephrotischem Syndrom kann die Glucocorticoidtherapie unterstützt oder bei deren Unwirksamkeit durch Spironolacton und andere Diuretika ergänzt oder ersetzt werden.

Spironolacton wird per os in Tagesdosen von 0,2 g (bis 0,4 g) gegeben, die über den Tag verteilt werden. Da die Wirkung erst nach 2 bis 3 Tagen beginnt, ist erst am 5. Tag zu entscheiden, ob die Dosis verringert oder bei ungenügender Wirkung mit anderen Saluretika kombiniert werden muß.

Nebenwirkungen. Spironolacton ist nicht toxisch, bis auf die Wirkungen, die mit seinem pharmakologischen Effekt zusammenhängen. Bei Niereninsuffizienz kann eine Hyperkaliämie, bei schweren Lebererkrankungen, besonders bei Kombinationen mit anderen Diuretika, eine Hyponatriämie auftreten. Leberkomata wurden in manchen Fällen durch Spironolacton gebessert,

in anderen aber auch ausgelöst. Flüchtige, reversible Exantheme können gelegentlich vorkommen.

Kontraindikationen. Spironolactontherapie ist gefährlich bei Niereninsuffizienz wegen der Gefahr der Hyperkaliämie. Bei Lebererkrankungen ist der Elektrolythaushalt zu kontrollieren, da Stupor und komatöse Zustände nach Spironolacton auftreten können.

Antidiuretika

Vasopressin (Adiuretin)

Vasopressin, ein Oktapeptid aus dem Hypophysenhinterlappen, hat neben dem direkten kontrahierenden Effekt an den glatten Muskel (Näheres s. S.36) eine wichtige Wirkung an der Niere. Bei synthetischen Vasopressinanaloga ließ sich die antidiuretische und muskelstimulierende Wirkung noch weiter dissoziieren, als es beim natürlichen Vasopressin der Fall ist. Am Menschen und am Versuchstier läßt sich die durch einen Wasserstoß ausgelöste Wasserdiurese durch parenterale Zufuhr von Vasopressin unterbrechen oder bei rechtzeitiger Gabe verhindern. Dabei wird die Ausscheidung von Natrium und Chlorid erhöht. Erst nach einer gewissen Zeit, die von der Dosis des zugeführten Vasopressin abhängig ist, setzt die Wasserdiurese ein. Durch Vasopressin wird die Permeabilität der Zellen des distalen Konvoluts und besonders der Sammelrohre für Wasser erhöht. Dadurch wird auf Grund des hohen osmotischen Druckgefälles Wasser aus dem Lumen des distalen Nephron in das Interstitium hineingezogen (Näheres s. bei den „Grundzügen der Harnbereitung“, S. 75.) Vasopressin aktiviert eine Adenylzyklase in der Niere und damit die Produktion von zyklischem 3',5'-AMP. Die Permeabilitätssteigerung für Wasser läßt sich durch dieses Nucleotid an isolierten Sammelrohren von Warmblüternachahmen. Möglicherweise spielt bei der antidiuretischen Vasopressinwirkung auch eine Verengung der Gefäße des Nierenmarks eine Rolle, die zu einer verminderten „Auswaschung“ des Interstitium, infolgedessen also zu einem stärkeren Wirksamwerden des Gegenstromprinzips führen könnte. Im Durstzustand hemmt Vasopressin nicht die Wasser-, sondern erhöht die Natriumausschei-

dung. Vielleicht spielt dabei ein Antagonismus zu Aldosteron eine Rolle.

Der Diabetes insipidus ist die wichtigste *Indikation* für Vasopressin. Weitgehend gereinigte Präparate¹ sind für diese Therapie meistens durch weniger teure Gesamtextrakte² ersetzbar, weil das darin noch enthaltene Oxytocin nicht stört. In manchen Fällen kommt man ohne Injektionen aus, wenn ein gereinigtes Präparat als Schnupfpulver³ mehrmals täglich genommen wird. Sehr zweckmäßig ist Vasopressintannat⁴ in Öl, das wegen stark verzögerter Resorption nur jeden 2. bis 5. Tag in einer Dosis von ca. 5 I.E. intramuskulär gegeben werden muß.

Vasopressin kann für diagnostische Zwecke ausgenützt werden, indem die Konzentrationsfähigkeit der Niere nach 5 bis 10 I.E. intramuskulär geprüft wird. Der Effekt dieser Dosis entspricht etwa 18 Stunden Dursten.

Saluretika der verschiedenen Gruppen vermindern bei Diabetes insipidus Durst und Harnmenge. Von Hydrochlorothiazid⁵ sind zum Beispiel Tagesdosen von anfangs 100 mg per os, später 25 mg wirksam. Der Effekt ist sowohl bei der hypophysären Form der Erkrankung vorhanden als auch bei der renalen Form, bei der die Niere gegen Vasopressin resistent ist. Die Resorption von osmotisch freiem Wasser wird gesteigert. Diese Wirkung der Saluretika ist möglicherweise mit der Erhöhung der intrazellulären 3',5'-AMP-Konzentration in Zusammenhang zu bringen. Sie ist jedenfalls nicht allein durch die eingetretene Senkung des Natriumspiegels im Blut zu erklären; denn Phenylbutazon⁶ in oralen Tagesdosen von 0,4 g verstärkt die Wirkung trotz gesteigerter Natriumretention. Auch einige orale Antidiabetika sind in analoger Weise wirksam.

Elektrolyte

Im folgenden soll die pharmakologische Bedeutung einiger Elektrolyte besprochen werden. Wir können uns dabei auf Kalium, Calcium und Magnesium beschränken; denn die anderen Ionen, die in den Körpersäften in wesentlicher Konzentration vorhanden sind, wie etwa Natrium- und Chlorid-Ionen, sind kaum als Pharmaka benutzbar oder anzusprechen.

¹ Tonephin

² Hypophysin®, Pituigan®

³ Pituigan-Schnupfpulver®

⁴ Pitressintannat®

⁵ Esidrix®

⁶ Butazolidin®

Kalium

Hyperkaliämie

Nach oraler Zufuhr von Kaliumsalzen wird trotz guter Resorption infolge schneller Verteilung im Gewebe und schneller Ausscheidung durch die Niere der Plasma-Kalium-Spiegel kaum erhöht. Dagegen kommt es bei Hämolyse, nach ausgeglichener Gewebszertrümmerung, nach parenteraler Zufuhr von Kaliumsalzen, ferner bei Niereninsuffizienz auch nach oraler Kaliumsalzzufuhr zu bedrohlichen Symptomen der Hyperkaliämie: Muskelschwäche, eventuell Parästhesien, Beeinträchtigung der Atmung, vor allem aber Veränderungen der Herzfunktion, wie Überleitungsstörungen, Verschlechterung der Kontraktionen. Diese Symptome sind teilweise ähnlich wie nach Vagusreizung oder Acetylcholinzufuhr; sie sind jedoch nicht durch Atropin zu beseitigen. Dagegen ist es manchmal möglich, die Symptome der Kaliumvergiftung durch Zufuhr von Calcium-Ionen aufzuheben; denn in gewissen Grenzen kommt es für eine ausgeglichene Herzfunktion weniger auf den absoluten Gehalt des Serum an Kalium-Ionen an, sondern eher auf die Relation Kalium-Ionen zu Calcium-Ionen. Kalium-Zufuhr beseitigt mitunter Herzarrhythmien. Außerdem kann durch Infusion von Glucose und Insulin gleichzeitig mit der vermehrten Bildung von Glykogen eine vermehrte intrazelluläre Speicherung von Kalium bewirkt werden. Calcium-beladene Ionenaustauscher¹ vermögen im Magen-Darm-Kanal Calcium gegen Kalium auszutauschen. Nach oraler Gabe dieser Kunstharze sinkt der erhöhte Kaliumgehalt im Blut ab.

Die Folgen der Hyperkaliämie lassen sich im EKG gut erkennen (Abb. 31). Es kommt zunächst bei ca. 7 m Äq Kalium/l Serum zu einer Erhöhung der T-Zacke, dann bei über 8 m Äq/l zusätzlich zu einer Senkung von ST bei normaler, leicht verkürzter oder verlängerter QT-Zeit. Höhere Konzentrationen können Block, Stillstand oder Kammerflimmern erzeugen.

Hypokaliämie

Hier soll nur auf hypokaliämische Zustände hingewiesen werden, die durch Pharmaka, wie

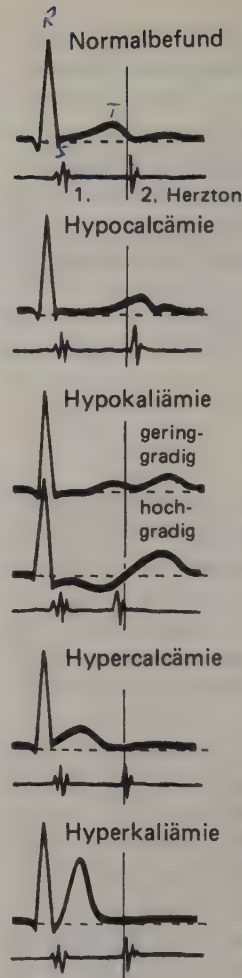


Abb. 31. Schematische Darstellung der typischen EKG-Befunde bei Veränderungen des Calcium- und Kaliumgehaltes im Blut. Aufgezeichnet ist ferner die Lage des 1. und 2. Herztones.

Saluretika, Glucocorticoide, Digitalis in hohen Dosen, Insulin und Glucose bei der Behandlung des Coma diabeticum und chronischen Gebrauch von Abführmitteln ausgelöst werden können. Eine evtl. lebensgefährliche Hypokaliämie kann sich entwickeln, wenn bei einer schweren Form der Megaloblastenanämie die Therapie mit Folsäure oder Vitamin B₁₂ zu einem drastisch erhöhten Bedarf Anlaß gibt, weil die vielen, neugebildeten Zellen sich mit Kalium beladen. Die Erscheinungen der Hypokaliämie betreffen dieselben Organe wie bei Hyperkaliämie. Es kommt gleichfalls zu Muskelschwäche mit Atemstörungen bis zur Lähmung, Erschlaffung der glatten Muskeln und am Herzen zur Verschlechterung der Leistung und typischen Veränderungen im EKG (Abb. 31). Die Hypokaliämie läßt sich durch orale Zufuhr von Kaliumsalzen (täglich 4 bis 6 bis 8 g Kalium entsprechend) verhindern oder besei-

¹ Zeo Karb 225®

tigen. Kaliumsalze in darmlöslichen Kapseln können an der Stelle, an der die Kapsel sich auflöst, zu schweren Schädigungen der Darmschleimhaut (Ulcerationen mit nachfolgender Stenose) führen. Es ist daher empfehlenswert, Kaliumsalze verdünnt in größeren Volumina oder in geeigneten Retard-Präparaten zu verabreichen. Bei akuten bedrohlichen Zuständen muß ein Kaliumsalz intravenös zugeführt werden (nicht mehr als 1 g Kalium pro Stunde).

Calcium

Zwischen dem Verhalten der Alkali-Ionen und dem Calcium besteht im Organismus ein wichtiger Unterschied: Die Natrium- und Kalium-Ionen sind immer (ob intra- oder extrazellulär) fast völlig frei beweglich, vom Calcium dagegen ist nur ein Teil ionisiert, der andere Teil gebunden an Komplexbildner (z. B. organische Säuren) oder Proteine. Der ionisierte Anteil beträgt im Serum etwa 40%; intrazellulär scheint er erheblich niedriger zu liegen. Zwischen den Fraktionen besteht ein Gleichgewicht; ein Teil des Calcium ist relativ fest gebunden und kann in manchen Strukturen angereichert sein (neben den Knochen z. B. an Erythrozytenmembranen). Der Calciumstoffwechsel selbst ist recht kompliziert geregelt. Er unterliegt endokriner Steuerung (Nebenschilddrüse, s. S. 173) und ist von Vitaminzufuhr (Vitamin D, s. S. 195) abhängig. Verschiedene Gesichtspunkte machen das Calcium für die Pharmakologie interessant: 1. die Substitutions-

therapie mit Calcium, 2. die spezifischen pharmakologischen Wirkungen des Calcium, 3. die Möglichkeit, die Wirkungen anderer Pharmaka durch Veränderung der zellulären Calciumverteilung zu erklären und 4. die Therapie einer Hypercalcämie verschiedener Genese mit Äthylendiamintetraessigsäure als Natriumsalz¹.

Die *Substitutionstherapie* ist immer dann angebracht, wenn akut oder chronisch ein Mangel an Calcium besteht. Ein akutes Defizit an Calcium-Ionen löst eine Tetanie aus. Unabhängig von der Ursache, läßt sich durch intravenöse Zufuhr von Calcium dieser Zustand sofort beheben. Dieser augenblickliche Erfolg enthebt aber nicht der Verpflichtung, die Ursache dieser Calciumstoffwechselstörung festzustellen, um dann eine kausale Therapie durchführen zu können. Ein chronisches Defizit ist diätetisch oder durch vermehrten Bedarf (Wachstumsalter, Gravidität und Lactation) bedingt. Therapeutisch oder prophylaktisch werden entsprechende Mengen eines Calciumsalzes per os eingenommen (um 5 g Calcium täglich für den Erwachsenen). Die intravenöse Injektion muß, falls überhaupt notwendig, sehr langsam erfolgen, da sonst die Konzentration, die das Herz erreicht, so hoch ist, daß toxische Symptome auftreten. Statt des lokal reizenden Calciumchlorid werden zweckmäßigerweise organische Salze verwendet (Gluconat u. ä.). Diese können intramuskulär zugeführt werden.

¹ Edetat-Infusionslösung Hausmann® (Schweiz)

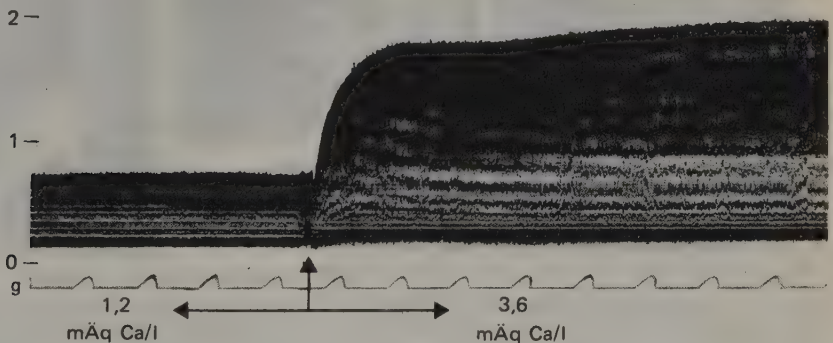


Abb. 32. Abhängigkeit der Kontraktionsamplitude von der extrazellulären Calciumkonzentration. Versuch am isolierten Vorhof des Meerschweinchens, Registrierung mittels eines Dehnungsmeßstreifens auf einem Direktschreiber. Der Vorhof wird mit einer Frequenz von 2,5 Hz gereizt, Zeitschreibung in Minuten. Beim Pfeil wird die Calcium-Ionen-Konzentration von 1,2 auf 3,6 mÄq/l Tyrodelösung erhöht, die Kontraktionskraft nimmt erheblich zu.

Die spezifisch-pharmakologischen Wirkungen des Calcium sind wohl als eine Steigerung seiner physiologischen Funktion aufzufassen. Während sich ein Calciummangel in einer Instabilität der Zellmembran bemerkbar macht (z. B. Spontanaktivität der motorischen Endplatte bei der Tetanie), erhöht zugeführtes Calcium die Stabilität der Membranen. Weiterhin ist dieser stabilisierende Membraneffekt an der Durchlässigkeit der Kapillaren festzustellen: Calcium vermindert die Kapillarpermeabilität; dies ist therapeutisch besonders bei erhöhter Durchlässigkeit der Gefäßwände (z. B. bei Histaminfreisetzung im allergischen Reaktionsablauf) ausnutzbar.

Nach neuesten Vorstellungen über die Verknüpfung der Membranerregung mit intrazellulären Funktionsstrukturen (z. B. kontraktile Proteine, Speichergranula usw.) scheinen Calcium-Ionen die entscheidende Rolle zu spielen. Sie können als intrazelluläre Überträger-substanzen aufgefaßt werden, die durch Membranerregung in die Zelle einströmen bzw. intrazellulär freigesetzt werden und dann intrazellulär die eigentliche Zellfunktion auslösen. Das würde zum Beispiel bedeuten, daß die Stimulierung der Adrenalinabgabe aus dem Nebennierenmark durch Acetylcholin noch der Zwischenschaltung von Calcium-Ionen bedarf; Acetylcholin erhöht lediglich die Zellmembranpermeabilität für Calcium, dieses strömt ein und setzt Adrenalin frei. Ein weiteres Beispiel: Durch Herzglykose wird die Freisetzung von Calcium-Ionen während des Aktionspoten-

tials erhöht. Ein ähnlicher Effekt kann durch eine Zunahme der extrazellulären Calciumkonzentration erzielt werden; die Kontraktionskraft nimmt zu (Abb. 32 u. 33). Auch in diesem Fall würde der Wirkungsmechanismus eines Pharmakon über die Vermittlung des zellulären Calcium ablaufen. Selbst wenn die Aktionspotentialdauer stark verkürzt wird, wie im experimentellen Beispiel durch Acetylcholin (Abb. 33), und dadurch wenig Zeit für den Einstrom und die Freisetzung von Calcium aus Bindungsstellen zur Verfügung steht, läßt sich durch die Erhöhung des Calciumgradienten noch eine genügende Aktivierung des kontraktile Systems erzwingen. Die Verkürzung des Erregungsvorganges ist also durch die hohe extrazelluläre Calciumkonzentration zu kompensieren. Der oben geschilderte Einstrom von Calcium durch die Membran bzw. die Freisetzung kann in verschiedenen Muskelgeweben (glatter Muskel, Herz) durch sogenannte „Calcium-Antagonisten“ mehr oder minder gehemmt werden. Dadurch wird die Kontraktionskraft des Herzens und der Tonus glatter Muskulatur herabgesetzt. Ein Vertreter dieser Gruppe ist Verapamil¹.

Magnesium

Magnesium ist ein lebensnotwendiges Element, ein Magnesiummangelzustand kommt sehr selten vor. Es sind bisher drei Gelegenheiten bekannt, bei denen ein Magnesiummangel gemessen worden ist: 1. Die nor-

¹ Iproveratril, Isoptin®

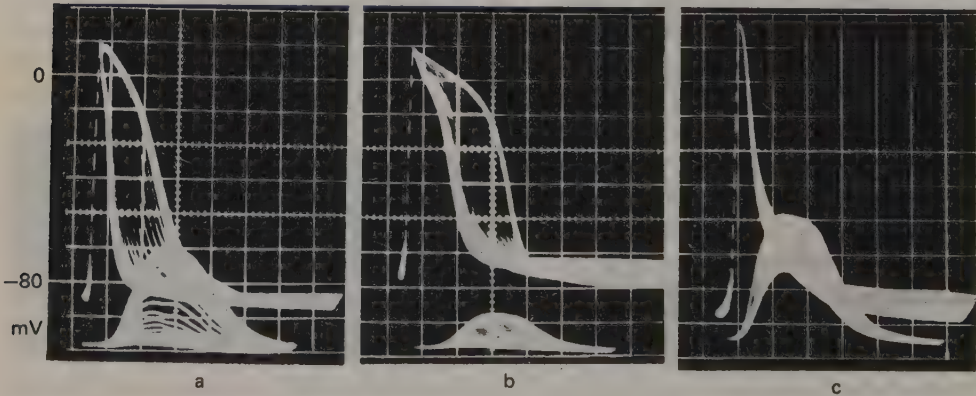


Abb. 33. Veränderungen von Aktionspotentialdauer und Kontraktionsamplitude eines isolierten Meerschweinchenventrikels unter ACh-Einwirkung (10^{-7} g/ml) bei verschiedenen extrazellulären Calciumkonzentrationen. Methodik und Art der Darstellung sind in Abb. 8 beschrieben. — a) Normaler Calciumgehalt der Tyrodelösung (1,8 mM/l), Acetylcholin verkürzt Aktionspotentialdauer und reduziert Kontraktionsamplitude (Versuch identisch mit Abb. 8); b) verminderter Calciumgehalt der Lösung (0,6 mM/l): das Aktionspotential ist verbreitert, die Kontraktionskraft ist reduziert, Acetylcholin wirkt wie unter normalen Bedingungen; c) erhöhter Calciumgehalt der Lösung (9,0 mM/l) verkürzt die Aktionspotentialdauer, trotzdem kontrahiert sich der Muskel stärker als unter normalen Bedingungen. Acetylcholin kann das Aktionspotential nicht mehr wesentlich verkürzen, auch der negativ inotrope Effekt ist nur schwach ausgeprägt. Weitere Erläuterungen s. Text.

mocalcämische Tetanie, bei der der Serumspiegel von Magnesium-Ionen unter 0,4 mÄq/l abgesunken ist. Da ursächlich eine verminderte Resorption von Magnesium aus dem Darm vorliegt, führt nur die parenterale Magnesiumzufuhr zur sofortigen Besserung. 2. Beim Alkoholiker besteht häufig eine Hypomagnesiämie. Beim Delirium tremens ist der Gehalt der Erythrozyten und des Plasma an Magnesium ebenfalls reduziert. Die parenterale Gabe von Magnesiumsalzen fördert die Besserung. 3. Bei Herzinsuffizienz und chronischer Zufuhr von Saluretika und Herzglykosiden sinkt der Magnesiumgehalt im Skelettmuskel, evtl. auch im Plasma und den Erythrozyten bei Vorliegen eines Hyperaldosteronismus ab.

Zur intramuskulären oder auch intravenösen Injektion eignen sich Magnesiumchlorid oder Magnesium-ascorbinat¹ in 5- bis 10%igen Lösungen. Durch Zufuhr größerer Mengen von Magnesium-Ionen werden das Zentralnervensystem und die motorische Endplatte gehemmt; es tritt ein narkoseähnlicher Zustand mit einer neuromuskulären Lähmung auf. Beide Funktionen sind durch intravenöse Injektion von Calcium-Ionen sofort zu normalisieren, so daß es naheliegt, die Magnesiumwirkung auf eine Verdrängung von Calcium aus spezifischen, für die Funktion notwendigen Bindungen zurückzuführen. Die „Magnesiumnarkose“ läßt sich praktisch nicht anwenden, weil die vegetativen Zentren und die Atemmuskulatur gelähmt werden.

Anhang

Infusionslösungen

Die konsequente Beobachtung des Elektrolythaushaltes bei vielen Erkrankungen und Eingriffen hat zu der Erkenntnis geführt, daß die Heilungschancen ganz er-

heblich besser werden, wenn durch Zufuhr geeigneter Elektrolytlösungen Störungen in der Zusammensetzung der Körperflüssigkeiten normalisiert werden können. Je nach Lage des Einzelfalles müssen isotonische Salzlösungen mit wechselndem Verhältnis zwischen Natrium-, Kalium- und Calcium-Ionen oder isotonische Zuckerlösungen (Glucose, Lävulose) oder Mischungen aus den verschiedenen Lösungen angewendet werden. Im Handel sind eine ganze Reihe von Infusionslösungen zu erhalten¹. Die Lösungen werden im allgemeinen intravenös appliziert. Falls dies nicht möglich ist, kann die subkutane Zufuhr durch Zusatz von Hyaluronidase² wesentlich erleichtert und beschleunigt werden. Dieses Ferment spaltet die Hyaluronsäure, eine Mucopolysaccharidsäure, die ein wesentlicher Bestandteil der Bindegewebskittsubstanz ist. Durch die Aktivität der Hyaluronidase wird das Gewebe aufgelockert. Zur Verteilung und Resorption infundierter Lösungen steht dann ein größerer Raum zur Verfügung. Jede derartige Infusionstherapie erfordert eine ständige Kontrolle des Elektrolyt- und Wasserhaushaltes. Eine Erhöhung des osmotischen Druckes im Extrazellulärraum führt zu einer Verschiebung von Wasser in diesen Raum und dadurch in das Gefäßsystem. Am besten geeignet für diesen Zweck ist Mannit, der zusätzlich noch eine osmotische Diurese auslöst (S. 78). Eine solche Osmotherapie bewährt sich zur Senkung des Liquordruckes bei Hirn-ödem, während operativer Eingriffe am Gehirn, bei akutem Glaukomanfall, bei Lungenödem usw. Es werden von der 20%igen Lösung bis maximal 500 ml intravenös infundiert. Für denselben Zweck läßt sich auch Glycerin (10%) intravenös verabreicht verwenden. Eine wirksame Osmotherapie des Glaukom kann übrigens auch durch orale Gabe von Glycerin (1,5 g/kg mit Wasser verdünnt) durchgeführt werden.

¹ Infusionslösungen Nr. 1-14 „Braun“[®], Sterofundinlösungen[®], Tutofusinlösungen[®]

² Apertase[®], Kinetin[®], Luronase[®]

Verdauungskanal

Adstringentien

Adstringentien sind Substanzen, die bei Einwirkung auf Schleimhäute (und Wunden) durch eine Eiweißfällung ganz oberflächlicher Schichten eine Abdichtung und leichte Schrumpfung des Gewebes hervorrufen. Sie sind indiziert zur lokalen Behandlung entzündlicher Schleimhäute (und Wunden); die Therapie mit Adstringentien ist unspezifisch und kann eine spezifische Therapie nicht ersetzen.

Zwei Gruppen von Adstringentien finden therapeutische Anwendung: 1. gerbstoffhaltige Präparate, wie Tannin¹ und eine Reihe von galenischen Zubereitungen (Tinctura Ratanhiae und Tinctura Myrrhae); 2. verdünnte Lösungen von Metallsalzen (z.B. Argentum nitricum, Zincum sulfuricum, Bismutum subgallicum,

¹ Acidum tannicum, oder als Albuminat = Tannalbin[®] (Antidiarrhoicum)

Aluminium aceticum). Die Konzentration der Metallsalzlösung ist genau zu beachten, da höhere Konzentrationen ätzend wirken.

Schleimhautwirksame Antiphlogistika

Liquiritia, Süßholz, wurde in Form von Succus liquiritiae seit einiger Zeit mit zweifelhaftem Erfolg zur Therapie des Magenulkus verwendet. Erst die Gewinnung einiger Inhaltsstoffe, vor allem der Glycyrrhetinsäure, führte zu eindeutigen Behandlungserfolgen. Das Hemi-succinat dieser Säure, Carbenoxolon¹, steigert bei direktem Kontakt die Schleimproduktion der Mukosa. Dieser Effekt trägt bei ambulanten Patienten zur Verkürzung der Heilungsdauer eines Magenulkus bei. Bei Duodenalulkus läßt sich eine Wirkung nicht nachweisen. Im übrigen sind Leberfunktionsstörungen bei länger dauernder Carbenoxolon-Therapie beobachtet worden.

Antacida

Antacida sind Pharmaka, die überschüssig produzierte Magensäure abbinden, sie sind indiziert bei Hyperacidität und mit Hyperacidität einhergehendem Ulcus ventriculi oder duodeni.

Aluminiumhydroxydgel² Al(OH)_3

Al(OH)_3 reagiert mit Salzsäure zu AlCl_3 , dabei bindet 1 g getrockneten Gels etwa 250 ml 0,1 n HCl. Durch die adstringierende Wirkung von Aluminiumchlorid und dessen basischen Umwandlungsprodukten, die im Darm entstehen, kann eine leichte Verstopfung auftreten. Auf Grund der großen Oberfläche des Al(OH)_3 -Gel ist mit einer Adsorption von Arzneimitteln und von Fermenten zu rechnen, die damit der physiologischen Funktion entzogen werden. Außerdem wird die Resorption von Phosphaten aus dem Darm vermindert. Monatelange Zufuhr von Al(OH)_3 kann die Entstehung von Phosphatsteinen im Nierenbecken verhindern.

Dimagnesiumtrisilikathydrat³ $\text{Mg}_2\text{Si}_3\text{O}_8 \cdot n\text{H}_2\text{O}$

Diese anorganische Verbindung reagiert mit Salzsäure zu MgCl_2 und SiO_2 , 1 g verbraucht bis zu 150 ml 0,1 n HCl. Der Wirkungseintritt ist langsamer als nach Aluminiumhydroxydgel.

Natriumbicarbonat NaHCO_3

Im Gegensatz zu den oben genannten Verbindungen, die langsam die Salzsäure neutralisieren, reagiert Natriumbicarbonat sehr schnell mit der Salzsäure unter

Bildung von Kohlendioxid: $\text{HCl} + \text{NaHCO}_3 \rightarrow \text{NaCl} + \text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$. Wird Natriumbicarbonat im Überschuß gegeben, so wird die Reaktion im Magen alkalisch, dies gibt Anlaß zu einer erneuten, kompensatorischen Säureproduktion. Natriumbicarbonat wirkt dementsprechend nur kurzfristig, hinzu kommt die störende Gasproduktion. Außerdem werden Natrium-Ionen resorbiert (cave: Hypertoniker) und verschieben das Säure-Basen-Gleichgewicht zur alkalischen Seite, da das Anion als Kohlendioxid ausgeatmet wird. Die Therapie der Hyperacidität mit Natriumbicarbonat ist daher wenig empfehlenswert.

Acida

Bei mangelhafter oder fehlender Salzsäureproduktion werden die Nahrungseiweiße im Magen ungenügend angedaut, da Pepsin sein Wirkungsoptimum im sauren Bereich hat; es können Verdauungsstörungen nach reichlich eiweißhaltigen Mahlzeiten auftreten. Für den Therapieversuch dieses Zustandes stehen zwei Möglichkeiten zur Verfügung: 1. Zufuhr von Säuren, zum Beispiel in Form von Acidum hydrochloricum (25%, davon 15 bis 40 Tropfen auf ein Glas Wasser) oder besser Acidum citricum (kristallines Pulver, Einzeldosis 0,25 bis 1,0 g)¹. 2. Gabe von Proteinasen, die ein Wirkungsoptimum bei neutraler oder schwach saurer Reaktion haben.²

Ferner kann versucht werden, reflektorisch oder durch direkte Einwirkung auf die Magenschleimhaut die Magensaftproduktion zu steigern. Dazu eignen sich alkoholische Lösungen von Bitterstoffen (Tinctura amara) und die sogenannten „Magenbitter“.

An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, daß Histamin und Gastrin (ein aus Pankreas und Magenschleimhaut extrahierbares, synthetisch herstellbares Peptid aus 17 Aminosäuren) die Magensaftsekretion sehr stark anregen. An Stelle von Gastrin ist auch Pentagastrin³, das die letzten essentiellen Aminosäurereste des Gastrin enthält, brauchbar. Über die Bedeutung dieser Substanzen bei der Diagnosestellung der Anaemia perniciosa s. S. 64. Gastrin und Pentagastrin erhöhen den Tonus im Kardia-teil des Ösophagus und erniedrigen ihn im Gebiet des Sphincter ileocaecalis. Der Ösophagusreflux wird dementsprechend durch Gastrin verhindert. Bei erhöhter Säurekonzentration im Magensaft ist der Gastrinspiegel im Serum erniedrigt.

¹ Biogastrone®

³ Ervasil®, Masigel®

² Aludrox®

¹ Citretten®

² Arbuz®, Combizym®, Enzynorm®, Nutrizym®, Okipan® u. a.

³ Gastrodiagnost®

Laxantien

Laxantien sind Pharmaka, die die Passagegeschwindigkeit des Darminhaltes erhöhen und eine baldige Defäkation veranlassen. Die Abführmittel haben zwei grundsätzlich verschiedene Indikationen:

a) Die Anwendung bei *akuten Anlässen*. Hierzu ist die Kombination von heute nicht mehr anzuwendenden Wurmmitteln mit Laxantien zu zählen, deren Sinn darin besteht, sowohl das für den Menschen toxische Anthelminthikum wie auch die Parasiten möglichst schnell aus dem Darm zu entfernen, und die Gabe von Laxantien bei oralen Vergiftungen, um ebenfalls die Zeit, die zur Resorption des schädlichen Agens zur Verfügung steht, zu verkürzen.

b) Die Therapie der *chronischen Obstipation*. Der Gebrauch von Abführmitteln für diese Indikation ist (bei Laien) außerordentlich weit verbreitet. Die Aufgabe des Arztes muß sicher häufiger darin bestehen, diese „Therapie“ zu beenden, als eine solche Anwendung der Laxantien zu empfehlen, zumal sich bei langdauerndem Gebrauch Funktionsstörungen des Darmes („Abführmittelcolon“ der Röntgenologie) ausbilden können. Bei chronischem Gebrauch von Dosen, die Diarrhöen erzeugen, können die damit verbundenen Natrium- und Kaliumverluste zu Darmatonie und Muskelschwäche führen. Infolge ständiger Eiweißverluste kann selbst die Plasma-Eiweiß-Konzentration absinken. Die chronische Obstipation kann organische Ursachen haben, ist im allgemeinen aber eine funktionelle Störung. Falls letzteres feststeht, sollte eine Therapie ohne Laxantien versucht werden (Änderung der Lebensgewohnheiten, Einüben eines bedingten Reflexes usw.). Dabei ist der Patient, der täglich Laxantien nimmt, vor allem auf die Tatsache hinzuweisen, daß nach Absetzen eines Abführmittels eine kompensatorische Pause in der Defäkations-Frequenz auftreten muß. Wenn der Darm entleert ist, bedarf es einiger Tage, um den Enddarm so weit zu füllen, daß der Defäkationsreflex wieder einsetzt. Übrigens ist die moderne, schlackenarme Ernährung die häufigste Ursache für die „chronische Obstipation“. Sie hat ihre Ursache nur in dem Mißverhältnis zwischen den Erwartungen der Laien und dem Angebot an Ballaststoffen. Eine Indikation für den chronischen Gebrauch

von Laxantien ist durch Analleiden gegeben. In diesem Fall ist es wichtig, daß die Faeces weichbreiig sind.

Darmirritierende Laxantien

Mit vorwiegender Wirkung auf den Dünndarm

Oleum Ricini (aus dem Samen von *Ricinus communis*) enthält als Hauptbestandteil das Triglycerid der Ricinolsäure $[\text{CH}_3-(\text{CH}_2)_5-\text{CHOH}-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_7-\text{COOH}; 12\text{-Hydroxyölsäure}]$. Das Triglycerid ist unwirksam; erst nach Hydrolyse durch die Lipasen der Verdauungssäfte wird die wirksame Ricinolsäure frei. Der laxative Effekt der Ricinolsäure läßt sich im Tierexperiment durch Antihistaminika aufheben. Es kann daher vermutet werden, daß Ricinolsäure den Darm auf dem Umweg über eine Histaminfreisetzung erregt. – Ricinusöl hat in therapeutischen Dosen (10,0 bis 30,0 ml oral) keine Nebenwirkung, eventuelles Darmgrimmen ist Ausdruck des therapeutischen Effektes. Die Wirkung ist sicher, die Darmentleerung tritt nach 1 bis 4 Stunden auf.

Mit Wirkung auf Dünn- und Dickdarm

Zu dieser Gruppe gehören die *Harzdrogen*, die als Drastika bezeichnet werden müssen. Ihre Anwendung ist nicht empfehlenswert, da die Schleimhautreizung bis zu einer Enteritis führen kann; bei Graviden sind Abort oder fetale Mißbildungen zu befürchten. Durch Hydrolyse der Harze werden Oxyfettsäuren frei, die auf Gemeinsamkeiten mit dem Ricinusöl hinweisen; ihre Wirksamkeit ist ebenfalls durch Antihistaminika hemmbar. Als Harzdrogen werden folgende Naturprodukte bezeichnet: *Resina Jalapae*, *Podophyllin* und *Fructus Colocynthis*.

Mit vorwiegender Wirkung auf den Dickdarm

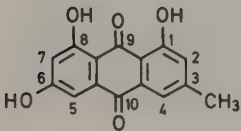
Anthrachinon-Derivate mit laxierender Wirkung kommen in einer Reihe von Drogen vor: *Folia Sennae*, *Rhizoma Rhei*, *Cortex Frangulae*, *Cascara sagrada*, *Aloe*. Sie liegen an Zucker gebunden vor, sind also Glykoside. Das nach Abspaltung des Zuckers verbleibende Anthrachinonderivat wird als Emodin bezeichnet. Beispiele für zwei Emodine sind in der Formelsammlung dargestellt.

Nach oraler Gabe werden die Glykoside langsam im Darm gespalten und die entstandenen Anthrachinone zu den Anthronen reduziert, die sich wie-

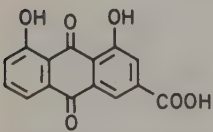
derum zu den Anthranolen umlagern. Diese sind die wirksamen Substanzen. Sie werden zum kleinen Teil resorbiert und im Harn (Verfärbung des alkalischen Urins!) und mit der Milch (laxierende Wirkung beim Säugling!) ausgeschieden. Die Emodine steigern ausschließlich die Peristaltik des Dickdarms. Die Wirkung tritt erst nach 6 bis 10 Stunden auf, da die Passage durch den Dünndarm bzw. die Resorption im Dünndarm und die Ausscheidung im Dickdarm diese Zeit in Anspruch nehmen. Für alle Indikationen, bei denen es nicht auf eine prompte Wirkung ankommt, sind die Emodine zu empfehlen. Eine Ausnahme bildet Aloe, das neben dem Glykosid darm- und nierenreizende Gifte enthält, es sollte nicht verwendet werden.

Neben den galenischen Zubereitungen der Drogen sind die Reinglykoside aus Sennablättern als Präparat¹ erhältlich. Das synthetisch hergestellte 1,8-Dihydroxy-anthrachinon² ist verhältnismäßig schwach wirksam.

Phenolphthalein erregt ebenfalls vorwiegend den Dickdarm. Nebenwirkungen kommen nur sehr selten als Überempfindlichkeitsreaktionen (Diarrhoen, Koliken, eventuell Kollaps oder Arzneimittalexanthem) vor. Sehr viel häufiger werden Verwandte des Phenolphthalein verwendet, z. B. Bisacodyl³, Oxyphenisatin, Triacetylphenisatin. Die beiden letztgenannten Laxantien, die sich in vielen Mischpräparaten befinden, können zu Leberschädigung Anlaß geben. Aber auch alle anderen Bis-hydroxyphenyl-haltigen Mitglieder dieser Phenolphthaleingruppe sind verdächtig.



Emodin aus Cortex Frangulae
1,6,8-Trihydroxy-3-methyl-anthrachinon



Emodin aus Rhizoma Rhei
1,8-Dihydroxy-anthrachinon-3-carbonsäure

¹ Pursennid®

² Istizin®

³ Dulcolax® = 4,4'-Diacetyl-bis-hydroxyphenyl-pyridyl-(2)-methan

Schwefel, der im Dickdarm durch Bakterien zu Schwefelwasserstoff reduziert wird, regt ebenfalls die Peristaltik an. Die Menge des entstehenden H₂S hängt von der Größe der reagierenden Oberfläche ab, daher darf nur Sulfur depuratum, nicht aber Sulfur praecipitatum (geringere Korngröße!) verordnet werden. Der resorbierte Schwefelwasserstoff kann das Allgemeinbefinden stören, daher ist Schwefel heute obsolet.

Füllungsperistaltikauslösende Mittel

Der physiologische Reiz zur Auslösung peristaltischer Wellen und damit zum Weitertransport des Darminhaltes ist der Füllungsdruck des Darmes. Wird der Innendruck erhöht, dadurch die Dehnung der glatten Darmmuskulatur verstärkt, so tritt eine gesteigerte Peristaltik der Muskulatur auf. Auf diesem physiologischen Mechanismus beruht die Wirkung der Pharmaka dieser Gruppe. Zusätzlich spielt die Freisetzung von Cholezystokinin (= Pankreozym) aus der Darmwand durch die zweiwertigen, nicht resorbierbaren Ionen eine Rolle für die Anregung der Peristaltik. Daraus resultiert die humoral vermittelte Stimulation der Gallenblase.

Osmotisch wirkende Laxantien

Ein Salz kann nur dann eine abführende Wirkung besitzen, wenn wenigstens eine der in wässriger Lösung entstehenden Ionenarten die Schleimhaut des Darmes praktisch nicht durchdringen kann, also schwer resorbierbar längere Zeit im Darmlumen verbleibt. Falls nur das Anion (z. B. SO₄⁻) nicht resorbierbar wird, muß eine äquivalente Menge Kationen (z. B. Na⁺) ebenfalls zurückbleiben. Da der Organismus das Bestreben hat, alle Körperflüssigkeiten, auch den Darminhalt, auf den osmotischen Druck des Blutes einzustellen, wird er nach Einnahme eines salinischen Abführmittels entweder Wasser in das Darmlumen abgeben, wenn die Lösung hypertonisch war, oder bei hypotoner Salzlösung Wasser resorbieren. Der Wirkungseintritt nach Einnahme von salinischen Laxantien hängt also nicht nur von der Menge des Salzes, sondern auch von dem eingenommenen Flüssigkeitsvolumen ab. Nach Einnahme hypertoner Lösung dauert es länger, bis die Dehnungsreflexe stimuliert werden, als nach Einnahme derselben Salzquantität in einem großen Flüssigkeitsvolumen (optimal ist eine etwa isotone Lösung). Außerdem kann durch hypertone Lösungen auf reflektorischem Wege kurzfristig eine Defäkation eingeleitet werden. Bei Verabreichung hypertoner Lösungen wird dem Körper Wasser entzogen.

Die Salze, die sich am besten eignen, sind *Natriumsulfat* (Na_2SO_4 , 10,0 bis 20,0 g, isotonische Lösung 3,2%) und *Magnesiumsulfat* (MgSO_4 , 10,0 bis 20,0 g, isotonische Lösung 4%). Diese Laxantien wirken sehr sicher, schnell und sind ohne Nebenwirkungen, wenn der Darm entleert werden kann. Andere Salze, wie Kalium-Natriumtartrat und Dinatriumphosphat, sind überflüssig, Kaliumbitartrat kann bei Patienten, die kochsalzarm ernährt werden sollen, gegeben werden. Auch Ziträte sind schwer resorbierbar. In analoger Weise wie die genannten Salze wirken grundsätzlich gleichartig auch die schwer resorbierbaren sechswertigen Alkohole Mannit und Sorbit. Auch nach effektiver Gabe dieser Substanzen kann es zu enteralen K-Verlusten kommen. 200 g Mannit in 1 l Wasser innerhalb von 2 Stunden per os führen zu einer diarrhoischen Entleerung von fast 4 l. Dieser Eingriff ist bei Versagen von Diuretika anstelle einer Dialysebehandlung als Notmaßnahme wirksam, wenn eine ausgeprägte Flüssigkeitsretention ohne wesentliche Rest-N-Erhöhung besteht.

Füll- oder Quellstoffe

Nichtresorbierbare Substanzen, die unter Wasseraufnahme eine Volumenvergrößerung erfahren, lösen ebenfalls eine gesteigerte Peristaltik aus. Geeignet sind Agar-Agar (10,0 g mehrmals täglich) und Carboxymethylcellulose. Diese Quellstoffe müssen mit großen Mengen Flüssigkeit genommen werden, weil sonst eine Verkleisterung des Darmlumens (Ileusgefahr) droht. Vegetabile Nahrung mit sehr hohem Cellulosegehalt erfüllt denselben Zweck.

Gleitmittel

Paraffinum subliquidum ist eine Mischung flüssiger aliphatischer Kohlenwasserstoffe, die unverdaulich sind. Auf Grund ihres öligen Charakters wird der Enddarminhalt durchweicht und besser gleitend. Paraffinum subliquidum hat jedoch Nebenwirkungen, die seine Anwendung auf kurze Zeiträume beschränken sollte. Es treten Appetitlosigkeit und Verdauungsstörungen auf. Daneben können Paraffintröpfchen in großer Menge resorbiert werden, wenn das Paraffin emulgiert vorliegt. Dies kann zu Fremdkörperreaktionen im Bauchraum Anlaß geben. Hinzu kommt eine verminderte Resorption fettlöslicher Vitamine. In der Gravidität sollte dieses Mittel grundsätzlich vermieden werden.

Anthelminthika

Anthelminthika sind Chemotherapeutika, die spezifisch gegen parasitären Wurmbefall wirksam sind. Da in unseren Breiten nur der Befall des Darmes praktisch eine Rolle spielt, wird im fol-

genden ausschließlich diese Therapie besprochen. Als Parasiten kommen in Betracht: Bandwürmer (Cestodes) und Rundwürmer (Nematodes).

Der experimentellen Forschung stehen einige Möglichkeiten zur Verfügung, die Wirksamkeit von Substanzen an Würmern zu untersuchen. So zeigen manche Würmer in einem geeigneten Milieu in vitro mechanische Aktivität, die registriert werden kann. Anthelminthika rufen meistens zuerst eine Erregung, dann eine Lähmung dieser Versuchsobjekte hervor. Außerdem kann die künstliche Infektion großer Laboratoriumstiere mit Darmparasiten benutzt werden, um die anthelminthische Wirksamkeit zu prüfen.

Mittel gegen Bandwürmer

Die früher viel verwendete Droge *Rhizoma Filicis* bzw. der daraus hergestellte Wirkstoff *Aspidinolfilicin* sollte nicht mehr verwendet werden, weil neben lokalen Reizerscheinungen schwere resorptive Vergiftungen (Krämpfe, motorische Lähmung, Bewußtlosigkeit, Herzschiädigung) möglich sind. Eine gleichzeitige Einnahme eines Laxans war obligat. Diese Substanz ist abgelöst durch Pharmaka, die stärker wirksam und weniger giftig sind. Auch die einige Zeit lang gebräuchlichen Malariamittel wie Mepacrin sind heute überholt.

Heute stehen zwei sehr gute Bandwurmmittel zur Verfügung, es handelt sich um *Niclosamid* (N-[2'-Chlor-4'-nitrophenyl]-5-chlor-salicylamid)¹ und eine Mischung von *Zinn*, *Zinnoxid* und *Zinnchlorid*². Die einzige störende Nebenwirkung scheint eine Schleimhautreizung des Magens zu sein, die Tabletten sollen daher nach dem Essen gegeben werden. Die Gabe eines Laxans ist nicht notwendig. Niclosamid scheint hemmend in den Kohlenhydratstoffwechsel des Parasiten einzugreifen, es fördert die Glykolyse und blockiert den Zitronensäurezyklus. Dadurch steigt die Milchsäurekonzentration im Bandwurm an. Ferner werden die Schutzstoffe des Wurmes gegen die Proteasen des Darmes unwirksam.

Mittel gegen Rundwürmer

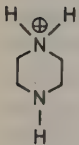
Auch in dieser Arzneimittelgruppe ist das früher übliche Medikament *Oleum Chenopodii anthelminthici* bzw. der wichtigste Inhaltsstoff 1,4-Peroxydopmenthen-2 heute überholt³. Die Drogen *Flores Cinae* (Santonin), *Flores Tanacetii* und *Allium sativum* sind erst recht obsolet.

¹ Yomesan®

² Cestodin®

³ Ascaridol®

Das Pharmakon, das zur Therapie von Nematodeninfektionen empfohlen werden kann, ist Piperazin. Nach elektrophysiologischen Untersuchungen stabilisiert es das Membranpotential der Wurm Muskulatur, so daß eine dem Curare-Effekt vergleichbare Wirkung zustande kommt. Diese Substanz ist eine Base, sie wird in Form eines Salzes benutzt¹. Obgleich Piperazin gut aus dem Darm resorbiert wird, genügt die nach oraler Einnahme im Darmlumen verbleibende Konzentration, um auch Oxyureninfektionen zum Verschwinden zu bringen. Die Dosierung beträgt für Erwachsene 1,0 g 2mal täglich für einige Tage (Erfolg in über 90% der Fälle bei Ascaridenbefall), bei Oxyureninfektion wird dieselbe Kur nach 1 Woche wiederholt (Erfolg dann in 95% der Fälle). Während der Kur ist Fasten oder eine laxierende Behandlung nicht notwendig. Piperazin verursacht sehr selten Nebenwirkungen, wie leichte Diarrhoe, Urtikaria und Symptome einer Beeinträchtigung des Zentralnervensystems (Tremor, Ataxie, Akkommodationsstörung). Bei zerebralgeschädigten Kindern sind die zentralen Nebenwirkungen häufiger. Sogar Krampfanfälle kommen vor. Dauerschäden sind unbekannt. Alkohol sollte während der Piperazineinnahme vermieden werden.



Piperazin

Noch besser als Piperazin ist der Cyaninfarbstoff Pyrvinium-Pamoat² gegen Oxyuriasis wirksam, es blockiert Fermente im Oxydationsstoffwechsel der Parasiten. Nebenwirkungen (Nausea und Erbrechen) sind sehr selten. Die Faeces werden rot gefärbt. Für Kinder und Erwachsene beträgt die Dosis 1mal 5 mg/kg per os.

Gegen Hakenwürmer, vor allem Ankylostoma, ist Bephenium-hydroxy-naphthoat (N-Benzyl-N,N-dimethyl-β-phenoxy-äthyl-ammonium-3-hydroxy-2-naphthoat) wirksam. Bei Massenerkrankungen mit Ankylostoma duodenale und Necator americanus haben

sich in den Tropen Tetrachlorkohlenstoff und das relativ weniger giftige Tetrachloräthylen bewährt. Bei einzelnen Erkrankungen ist die oben geschilderte Therapie vorzuziehen. Thiabendazol¹ zeigt im Vergleich mit anderen Anthelminthika ein breiteres Wirkungsspektrum. Neben Ascariden und Oxyuren werden auch Trichuris trichuria und Strongyloides stercoralis beseitigt. Selbst bei einigen Fällen von Trichinose wurde über Erfolge berichtet. Nebenwirkungen von seiten des Magen-Darm-Kanals sind häufig, verschiedene zentralnervöse Störungen kommen vor. Bei einfachen Wurminfestationen genügt eine eintägige Behandlung mit 3,0 g Thiabendazol.

Anhang

Leber

Die therapeutischen Möglichkeiten bei einer Leberparenchymerkrankung sind begrenzt. Die Gabe großer Mengen Glucose oder Lävulose (beim Coma hepaticum bis 400 g in 24 Stunden) ist eine symptomatische Maßnahme. Zur intravenösen Infusion werden 5%ige, zur oralen Gabe 8%ige Lösungen verwendet. Eine sogenannte „Leberschutztherapie“ mit Cholin oder Methionin hat nur dann Sinn, wenn auf Grund mangelnder Nahrungsaufnahme bzw. mangelhafter Zusammensetzung der Diät ein Defizit an diesen Substanzen besteht. Ein echter Heileffekt, der über die reichliche Eiweißzufuhr hinausgeht, ist nicht nachweisbar. Die Gabe von Leberextrakten und -hydrolysaten stellt eine Scheintherapie dar, Vitaminpräparate sind nur bei Vitaminmangel sinnvoll. Gute symptomatische Wirkung bei Virushepatitis und manchen Fällen von chronisch-aggressiver Hepatitis besitzen die Glucocorticoide, ein Coma hepaticum mag durch große Dosen von Prednisolon überbrückt werden können. Über die Senkung des Ammoniakgehaltes im Blut durch Neomycin siehe S. 222. Über die Bedeutung der Leber für die Biotransformation von Pharmaka siehe S. 255.

Die Gallensekretion in der Leber kann durch Gabe gallenpflichtiger Substanzen gesteigert werden. Das wirksamste „Choleretikum“ ist die Dehydrocholsäure², welche die Sekretion stark verdünnter Gallenflüssigkeit auslöst. Bei Leberparenchymerkrankungen sollte Dehydrocholsäure nicht verwendet werden, weil die erhöhte Ausscheidungsleistung eine zusätzliche Belastung der Leber darstellen könnte. Von der Darmschleimhaut wird Dehydrocholsäure gut resorbiert. Daher ist es nicht sinnvoll, diese Gallensäure bei Verschlußikterus oral in der Absicht zu geben, die Resorption von Fetten,

¹ Mintezol®, Minzolum® = 2-(4'-Thiazolyl)-benzimidazol

² Decholin®

¹ Eraverm®, Uvilon®, Vermicompre®

² Molevac®

Vitaminen etc. zu verbessern. Die resorbierte Dehydrocholsäure trägt dazu bei, den Gehalt des Blutes und der Gewebe an Gallensäure weiter zu erhöhen. Ein Cholereikum wie Dehydrocholsäure scheint nur indiziert zu sein, wenn aus „hydrodynamischen“ Gründen ein vermehrter Gallenfluß in den ableitenden Gallenwegen gewünscht wird (wie z. B. beim Vorliegen von Gallensteinen im Ductus choledochus). Die erhöhte Ausscheidung von Gallensäuren verbessert die Löslichkeit von Cholesterin in der Galle. Es wurde bereits versucht, durch orale Gabe der Chenodesoxycholsäure dieses Prinzip zur Verhinderung der Entstehung von Gallensteinen bzw. deren Auflösung auszunutzen. Eigelb und

salinische Abführmittel bewirken vom Dünndarm aus eine Entleerung der Gallenblase (Cholekinetikum). Cholestyramin¹, ein nichtresorbierbares Anionenaustauscherharz, bindet nach oraler Gabe Gallensäure im Magen-Darm-Kanal und verhindert damit teilweise die Rückresorption im enterohepatischen Kreislauf. Es senkt den erhöhten Gallensäurespiegel im Blut und beseitigt dadurch Begleitsymptome des Ikterus, vor allem den Pruritus. Bei längerer Behandlung entsteht die Gefahr einer Fettresorptionsstörung mit entsprechenden Folgen.

¹ Cuemid®, Quantalan®

II. Motorisches System

Motorische Endplatte

Die motorische Endplatte ist die Verknüpfungsstelle zwischen motorischer Nervenfasern und Skelettmuskelzelle. Da die fortgeleitete Erregung die anatomische Diskontinuität nicht zu überspringen vermag, ist eine chemische Überträger-substanz zwischengeschaltet. Die motorische Endplatte als Kontaktstelle zwischen zwei verschiedenen Geweben ist in ihrer Ausdehnung sehr klein, durch Auffaltung der Membranen enthält sie aber eine große Oberfläche. Der Spaltraum (Breite in der Größenordnung von etwa 500 Å) wird von *Acetylcholin* (Formel s. S. 7), das durch die ankommende Erregung aus vesikulären Speichern der Nervenendigung explosionsartig frei-

gesetzt wird, durch Diffusion überwunden. In der myogenen Endplattenmembran verändert dann Acetylcholin den *Membranwiderstand für Ionen*. Vor allem nimmt die Natriumleitfähigkeit zu; damit kommt es zur Endplattendepolarisation (s. schematische Abb. 34, 35), die ihrerseits eine fortgeleitete Erregung der Muskelmembran auslöst, sobald die kritische Schwelle erreicht ist. In der Endplattenmembran sind Strukturen (Rezeptoren) vorhanden, die mit Acetylcholin reagieren und die beschriebenen Änderungen der Membraneigenschaften auslösen. Diese Eigenschaft ist auf die Endplatte begrenzt, die Muskelzellmembran außerhalb der Endplatte wird durch Acetylcholin nicht depolarisiert. Diese „Stabilität“ der Muskelzellmembran geht nach *chronischer Dener-*

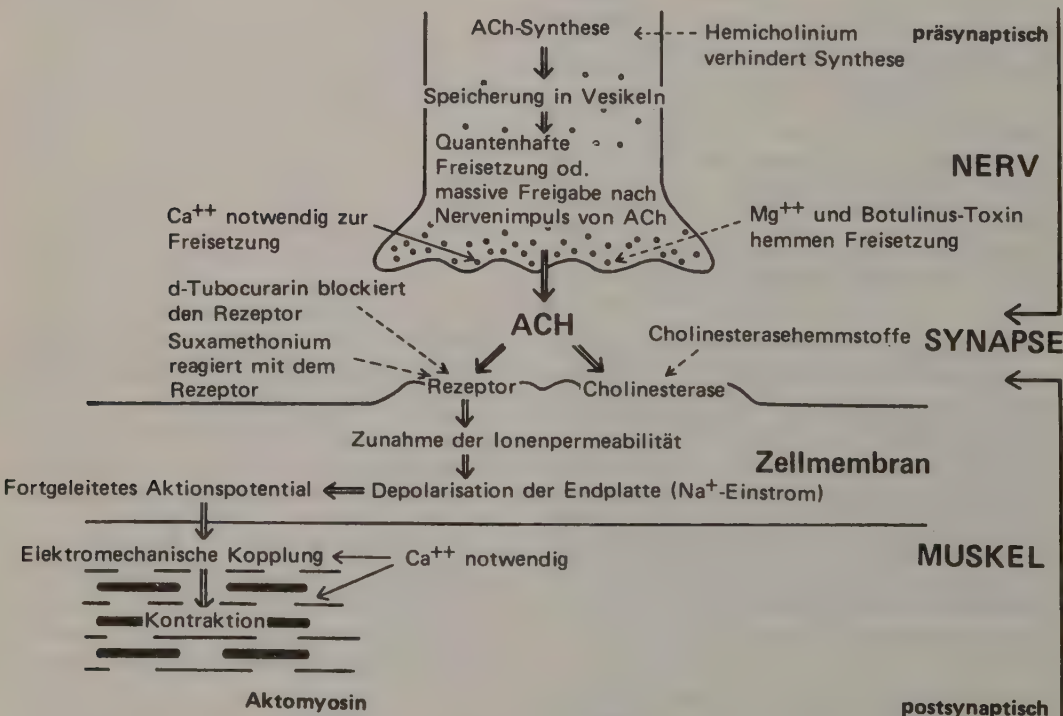


Abb. 34. Schematische Darstellung der Vorgänge im Bereich der neuromuskulären Synapse. Näheres s. Text.

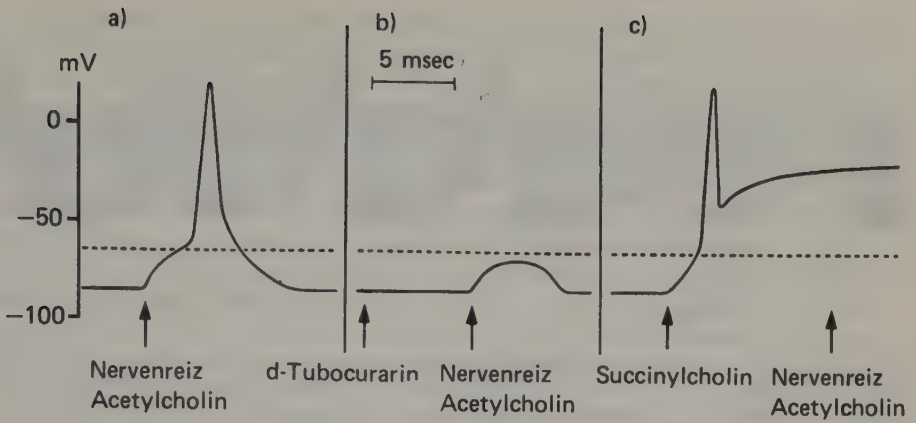


Abb. 35. Schematische Darstellung des Membranpotentials einer motorischen Endplatte; abgeleitet wird mittels einer intrazellulären Mikroelektrode. In a ist der Ablauf unter normalen Bedingungen, in b bei Anwesenheit der membranstabilisierenden Substanz d-Tubocurarin und in c in Gegenwart der depolarisierenden Verbindung Suxamethonium = Succinylcholin abgebildet. Näheres siehe Text.

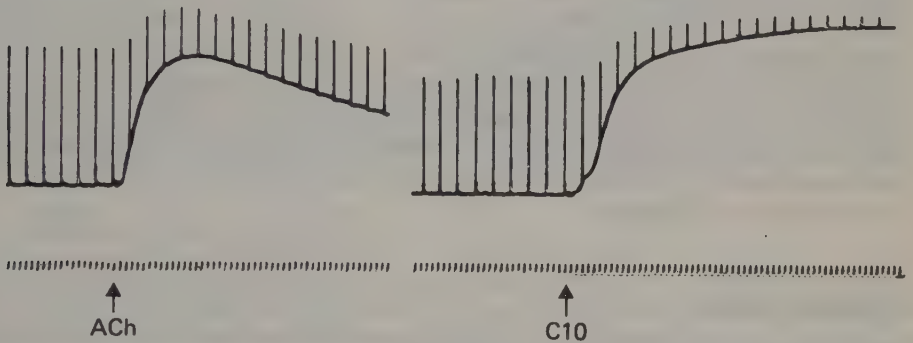


Abb. 36. Einwirkung von depolarisierenden Substanzen auf einen chronisch-denervierten Skelettmuskel. Die durch direkte Reizung ausgelösten Kontraktionen von isolierten Zwerchfelhälfen der Ratte werden mittels Dehnungsmeßstreifens aufgenommen und auf einem Direktschreiber registriert. Die Reizfrequenz betrug 15/min und die Impulsdauer 15 msec. Die Zeitschreibung am unteren Rande in Sekunden. Die Zwerchfelhälfte wurde 8 Tage vor dem Versuch durch N.-phrenicus-Exhärese denerviert. Nach Zusatz von Acetylcholin 10^{-6} g/ml (ACh) und Dekamethonium 5×10^{-5} g/ml (C10) erfolgt jeweils eine Kontraktur des Muskels als Zeichen einer Depolarisierung der Zellmembranen.

vierung (beginnend etwa mit dem 3. Tag nach Durchschneidung des motorischen Nerven) verloren, die gesamte Muskelzelloberfläche reagiert dann „endplattenhaft“ (Abb. 36). Ein chronisch denervierter Skelettmuskel läßt sich daher in pharmakologischen Experimenten als „Endplattenmodell“ benutzen (Abb. 36, 37). Das durch Nervenreiz und das stets in kleinen Quanten spontan (Miniaturendplattenpotential) freigesetzte Acetylcholin wird außerordentlich schnell durch die in großer Menge in der Endplatte

lokalisierte echte *Cholinesterase* hydrolysiert und dadurch biologisch inaktiviert (über „Cholinesterase“ s. S. 10).

Dieses System der Erregungsübermittlung von Nerv auf Skelettmuskel kann *präsynaptisch* oder *postsynaptisch* in verschiedener Weise unterbrochen werden. Präsynaptisch kann entweder die Acetylcholinsynthese durch Hemicholinium (p,p'-Bis[1-Methyl-3-hydroxymorpholinyl-3]-diphenyl-bis-methylhydroxyd) gehemmt oder die Acetylcholinfreisetzung verhindert werden.

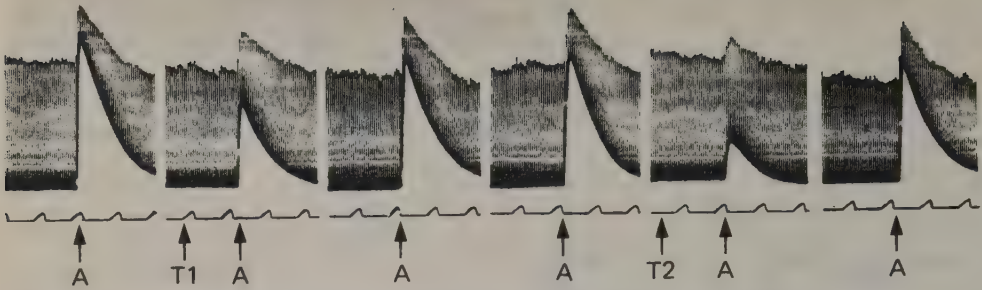


Abb. 37. Beeinflussung des Acetylcholineffektes am chronisch denervierten Skelettmuskel durch d-Tubocurarin. Methodische Einzelheiten wie in der vorhergehenden Abbildung, Registriergeschwindigkeiten jedoch langsamer, Zeitschreibung am unteren Rande in Minuten! Bei Unterbrechung der Registrierung werden jeweils die Pharmaka ausgespült. A Zusatz von Acetylcholin 10^{-6} g/ml, T1 bzw. T2 Zusatz von d-Tubocurarin 10^{-7} bzw. 3×10^{-7} g/ml. Acetylcholin als depolarisierende Substanz ruft eine Kontraktur hervor, die durch die membran-stabilisierende Wirkung von d-Tubocurarin konzentrationsabhängig gehemmt werden kann.

Dies kann durch einen Mangel an Calcium-Ionen, durch einen Überschuß an Magnesium-Ionen, durch starke Lokalanästhetika oder Botulinus-Toxin geschehen (s. Schema Abb. 34). Für den praktischen Gebrauch sind in diesem System zwei Möglichkeiten gefunden worden, die sich therapeutisch ausnutzen lassen: 1. Reaktion von Pharmaka mit dem Acetylcholinrezeptor (*Muskelrelaxantien*) und 2. Reaktion von Pharmaka mit der Cholinesterase (*Inhibitoren*).

Muskelrelaxantien

Wirkungsweise. Die Reaktion von Substanzen mit den Acetylcholinrezeptoren in der Endplattenmembran kann zwei Ergebnisse auslösen. Entweder führt der Pharmakonrezeptorkomplex zu demselben Resultat wie der Acetylcholinrezeptorkomplex, also zu einer Depolarisation („intrinsic activity“ vorhanden), oder der neugebildete Komplex ist biologisch unwirksam (ohne „intrinsic activity“), verhindert aber die Reaktion der physiologischen Überträgersubstanz Acetylcholin mit dem Rezeptor (*kompetitive Hemmung, Verhinderung der Depolarisation*). Wird eine Depolarisation verhindert, so ergibt sich als Folge eine Lähmung des Skelettmuskels, da die Erregung der motorischen Nerven nicht mehr auf die Muskulatur übergreifen kann (Abb. 35). Liegt der andere Reaktionstyp vor, tritt also eine Depolarisation auf, so muß als erste Folge eine fortgeleitete Erregung entstehen. Die Muskelfaser durchläuft einen Kontraktionszyklus. Der wei-

tere Verlauf hängt nun davon ab, wie schnell der Agonist aus der Biophase (dem Raum unmittelbar vor dem Rezeptor) verschwindet: im Fall von Acetylcholin spaltet die Cholinesterase dieses innerhalb von Millisekunden, so daß eine Repolarisation sofort möglich ist; die Endplatte ist wieder erregungsbereit. Findet der Abbau aber langsamer statt, so verharrt die Endplattenmembran im teilweise depolarisierten Zustand: das durch den nächsten Nervenreiz freigesetzte Acetylcholin trifft auf eine bereits depolarisierte Endplatte, die erneute Auslösung eines fortgeleiteten Aktionspotentials ist nicht möglich (Abb. 35). Damit ergibt sich ebenfalls eine neuromuskuläre Blockade mit einer Skelettmuskellähmung.

Die nach Applikation eines depolarisierenden Muskelrelaxans auftretende einmalige Erregung jeder einzelnen Muskelfaser löst keine wesentliche Spannungsentwicklung der gesamten Muskeln aus, weil die Kontraktionen der Muskelfasern zeitlich nicht koordiniert sind, es treten lediglich vorübergehend *faszikuläre Zuckungen* auf.

Die Hemmung der neuromuskulären Übertragung durch Muskelrelaxantien vom kompetitiven oder depolarisierenden Typ ist hoch spezifisch in der Endplatte lokalisiert. Der Muskel selbst bleibt voll funktionsfähig. Dies läßt sich experimentell an sogenannten *Nerv-Muskel-Präparaten* zeigen, bei denen durch ein Paar Elektroden der Nerv, dadurch der Muskel indirekt über den Endplattenmechanismus, und durch ein zweites Paar der Muskel direkt stimuliert werden. In den Abb. 38 und 39 ist jeweils ein solcher Versuch mit

dem isolierten N.-phrenicus-Zwerchfell-Präparat von der Ratte dargestellt. Ebenfalls läßt sich tierexperimentell sehr einfach zwischen den zwei Typen (kompetitiv und depolarisierend) unterscheiden. Wie oben erwähnt, verhält sich der chronisch denervierte Skelettmuskel endplattenartig. Daher löst an diesem Objekt jede *depolarisierende Substanz* in vitro eine Kontraktur aus (s. Abb. 36), während kompetitive Pharmaka eine solche Kontraktur verhindern; ein Beispiel für ein derartiges Experiment ist in Abb. 37 aufgezeichnet.

Anwendung. Die Muskelrelaxantien können immer dann verwendet werden, wenn eine Verminderung der motorischen Aktivität der Skelettmuskulatur erwünscht ist. Die Hauptindikation ist die moderne Narkose, bei der die notwendige Muskeler schlaffung nicht durch hohe Konzentrationen von Narkotika, sondern durch diese Substanzgruppe erreicht wird. Ferner sind die Muskelrelaxantien von großem Wert bei der Behandlung von Vergiftungen und Krankheiten, die mit einer erhöhten motorischen Aktivität einhergehen (Strychnin, Tetanus). Eine

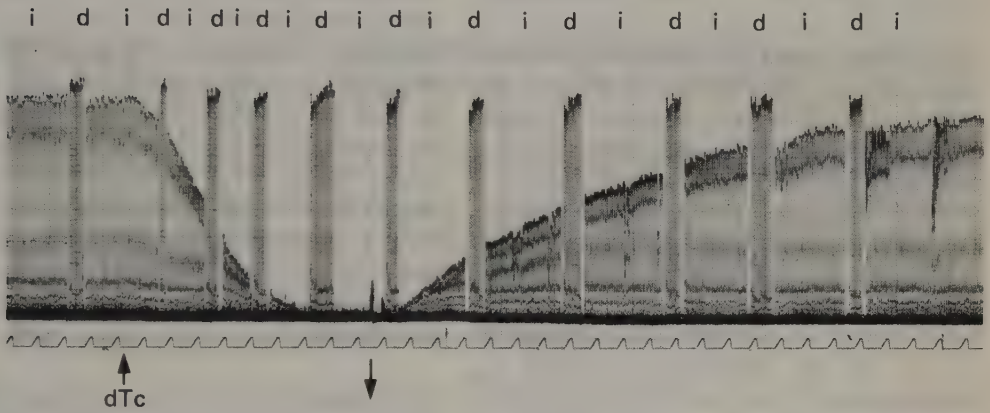


Abb. 38. Einwirkung von d-Tubocurarin auf ein Nerv-Muskel-Präparat. Über einen Dehnungsmeßstreifen werden die Kontraktionen eines Hemidiaphragma der Ratte auf einem Direktschreiber registriert. Das Zwerchfell wird entweder direkt d) oder indirekt i) über den N.phrenicus gereizt. Die Reizfrequenz betrug 15 Reize/min, die Impulsdauer für den Muskel 5 msec und für den Nerven 0,2 msec, die Intensität war jeweils supramaximal. Die Zeitschreibung am unteren Rand in Minuten. Durch Zusatz von d-Tubocurarin 10^{-6} g/ml (dTc) wird die neuromuskuläre Übertragung in wenigen Minuten völlig blockiert, dabei bleiben die direkt ausgelösten Kontraktionen unbeeinflusst. Nach dem Auswaschen (\downarrow) erholt sich die neuromuskuläre Übertragung vollständig.

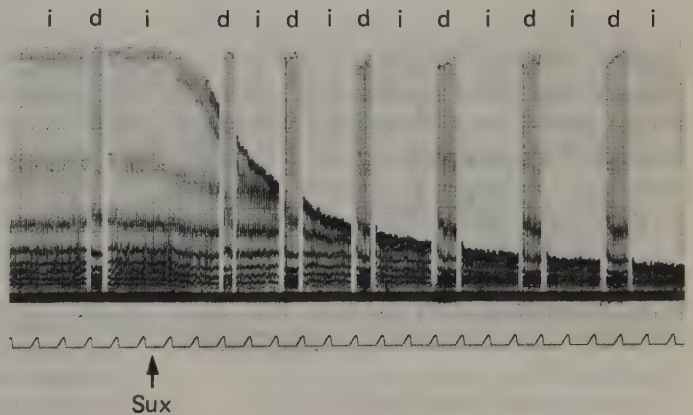


Abb. 39. Einwirkung von Suxamethonium auf ein Nerv-Muskel-Präparat. Methodische Einzelheiten wie in der vorhergehenden Abbildung. Durch Zusatz von Suxamethonium 2×10^{-6} g/ml (Sux) wird die neuromuskuläre Übertragung fast vollständig blockiert, während die direkt ausgelösten Kontraktionen unbeeinflusst bleiben.

weitere Anwendung betrifft die Elektrokampftherapie in der Psychiatrie. Die Muskelrelaxantien verhindern die möglichen Knochenfrakturen, die durch die große Kraftentwicklung der Skelettmuskulatur während des Krampfes zustande kommen können.

Bei der Anwendung von Muskelrelaxantien sollten ständig zwei *Vorbehalte* lebendig sein: 1. Die Skelettmuskulatur verschiedener Körperregionen ist nicht absolut gleich empfindlich gegenüber diesen Pharmaka; die Atemmuskulatur oder Teile von ihr sind zwar meistens etwas unempfindlicher als andere Skelettmuskulatur, die Tätigkeit der Atemmuskulatur ist aber prinzipiell genauso gut zu hemmen wie die der anderen Gruppen. Es muß daher bei jeder Applikation von Relaxantien mit einer Lähmung der Atemmuskulatur gerechnet werden. Die einzig sinnvolle Maßnahme bei dieser rein peripheren Atemlähmung ist die künstliche Beatmung. Zentrale Analeptika oder elektrische Reizung der Nn. phrenici sind sinnlos. 2. Die Muskelrelaxantien haben keine Wirkung auf das Zentralnervensystem. Das Bewußtsein bleibt voll erhalten. Daraus ergibt sich, daß die Muskelrelaxantien die Narkose nicht ersetzen! Außerdem ist daran zu denken, daß der Patient bei Lähmung der Atemmuskulatur den Sauerstoffmangel empfindet (Atemnot), aber nichts dagegen unternehmen kann! Die sehr unangenehmen subjektiven Empfindungen, die sich aus dem Mißverhältnis von erhaltenem Bewußtsein und Unfähigkeit zu jeder motorischen Aktivität ergeben, sind von Wissenschaftlern, die sich in Selbstversuchen vollständig curarisieren ließen, beschrieben worden.

Nicht depolarisierende Hemmstoffe

Curare ist der Name für das Pfeilgift südamerikanischer Indianer. Es enthält Alkaloide aus Strychnos- und Chondodendronarten, von denen das aus Tubocurare gewonnene *d-Tubocurarin*¹ die größte Bedeutung für medizinische Zwecke gewonnen hat. Neben der kompetitiven Wirkung am postsynaptischen Acetylcholinrezeptor beeinflusst d-Tubocurarin auch geringfügig die präsynaptische Struktur: die pro Reiz freigesetzte Acetylcholinmenge wird reduziert. Aus einer anderen von den Indianern hergestellten Zuberei-

tung, Kalebassencurare, läßt sich das ebenfalls neuromuskulär wirksame Alkaloid *Toxiferin* isolieren, dessen Allylderivat¹ relativ kurz wirksam ist.

Bei *oraler Zufuhr* ist *d-Tubocurarin* nicht wirksam, da die Resorption aus dem Darm noch langsamer als die Elimination bzw. Ausscheidung erfolgt. Nach *parenteraler Applikation* wird die Skelettmuskulatur gelähmt, am empfindlichsten reagieren die von Hirnnerven innervierten Muskelgruppen, besonders die äußeren Augenmuskeln. Die größte Resistenz zeigt das Zwerchfell. Die Wirkung einer einmaligen Dosis (0,005 bis 0,03 g für den Erwachsenen intravenös), die zur völligen neuromuskulären Blockade führt, ist nach 20 bis 40 Minuten abgeklungen. Die Elimination verläuft aber verhältnismäßig langsam. Dies geht daraus hervor, daß eine erneute Injektion derselben Dosis bis zu 24 Stunden nach der Erstinjektion eine stärkere Wirkung als die Erstzufuhr hat. Der größere Teil des d-Tubocurarin wird im Organismus umgewandelt und dadurch biologisch inaktiv, etwa ein Drittel von der Niere unverändert ausgeschieden. Da die Empfindlichkeit der einzelnen Menschen gegenüber d-Tubocurarin recht unterschiedlich ist, wird individuell dosiert.

d-Tubocurarin hat äußerst selten einmal in therapeutischen Dosen eine Nebenwirkung, die Anlaß zu störenden Zwischenfällen geben kann: es setzt Histamin aus den Gewebsspeichern frei. Diese Histaminfreisetzung kann Blutdrucksenkung, Steigerung der Sekretmenge in den Bronchien und vor allem den gefährlichen Bronchospasmus auslösen. Die ganglionäre Übertragung wird von den zur Muskellähmung notwendigen Mengen noch nicht beeinträchtigt.

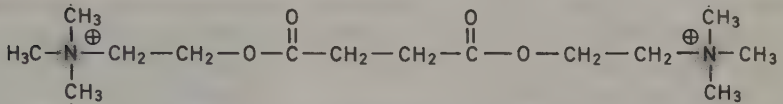
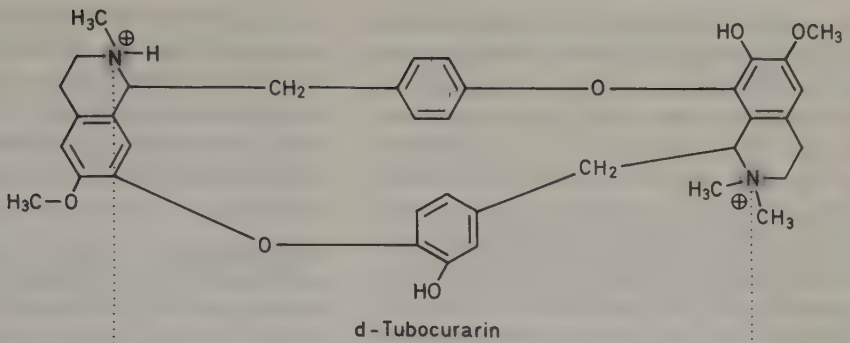
Bei Überdosierung oder zur Verkürzung der Wirkung von d-Tubocurarin können als Antidot Cholinesterasehemmstoffe injiziert werden. Dadurch wird eine höhere Acetylcholinkonzentration an allen cholinergen Synapsen erzielt, das Gleichgewicht wird zugunsten des Agonisten verschoben. Gleichzeitig wird aber auch der parasympathische Tonus vermehrt. Für diesen Zweck eignen sich vor allem Neostigmin² und Edrophonium³.

¹ Curarin „Asta“®, Curarin „HAF“®

¹ Alloferin®

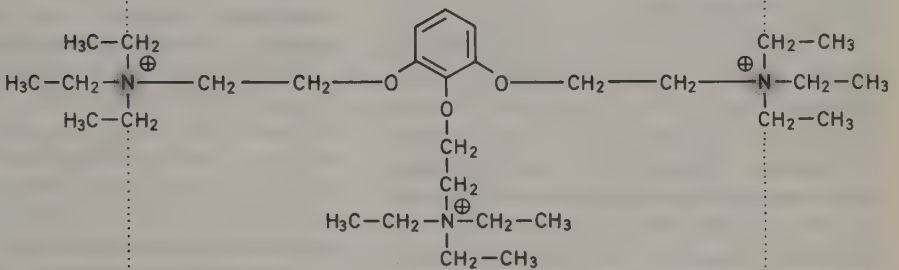
³ Tensilon®

² Prostigmin®



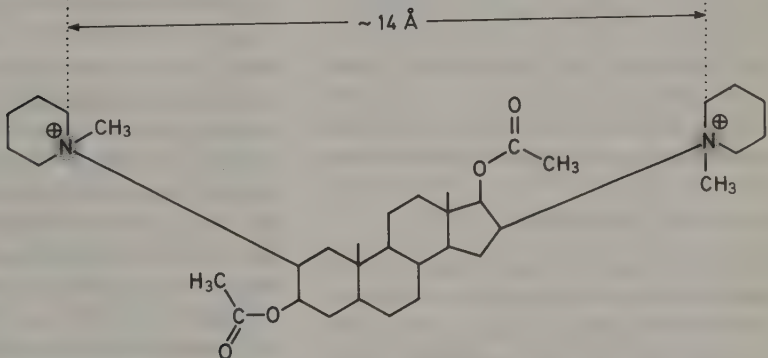
Suxamethonium = Succinylcholin

Bernsteinsäure - bis - cholinester



Gallamin

1,2,3 - Tris - (β - triäthyl - amino - äthoxy) - benzol



Pancuronium

(3α,17β - Dihydroxy - androstan - 2β,16β - ylen -) - bis - (1 - methyl - piperidinium) - diacetat

Anmerkung: Bei allen Formeln des Buches, so auch auf dieser Seite, sind die Ringe im Vergleich zu Ketten unproportional klein gezeichnet, vergleiche z. B. die Kette zwischen den N-Atomen im Suxamethonium mit den Benzolringen im d-Tubocurarin. Um dennoch den gemeinsamen Abstand von 14 Å zwischen den N-Atomen darzustellen, mußten überproportional lange Bindungsstriche an manchen Stellen in Kauf genommen werden, z. B. im d-Tubocurarin- und Pancuronium-Molekül.

Ein synthetisches Derivat des d-Tubocurarin ist das *Dimethyltubocurarin*¹ (Umwandlung der phenolischen OH-Gruppen in Methoxygruppen); es wirkt doppelt so stark wie die Ausgangssubstanz. Das d-Tubocurarinmolekül hat interessante Überlegungen und Versuche über die Strukturwirkungsbeziehung veranlaßt. Die biologisch aktiven Gruppen in diesem komplizierten Molekül sind die beiden vierbindigen Stickstoffatome, die durch Molekülbrücken von je 10 Atomen verbunden und etwa 14 Å voneinander entfernt sind. Die Synthese von Substanzen, die diese zwei strukturellen Eigenschaften besitzen, führte zur Gewinnung neuer Pharmaka, die ebenfalls eine spezifische Affinität zum Acetylcholinrezeptor der motorischen Endplatte aufweisen.

Zwei dieser Substanzen, die therapeutische Bedeutung erlangt haben und denselben Wirkungsmechanismus wie d-Tubocurarin besitzen sind *Gallamin*² und *Pancuronium*³. Gallamin ist absolut schwächer wirksam als d-Tubocurarin; daher werden etwa 5fach höhere Dosen benötigt. Die Wirkung klingt etwas schneller als die von d-Tubocurarin ab. Gallamin setzt kein Histamin frei, es kann aber Sinustachykardien auslösen. Pancuronium ist etwa 5fach stärker wirksam als d-Tubocurarin. Es setzt ebenfalls kein Histamin frei. Der Blutdruck wird verhältnismäßig wenig beeinflusst, gelegentlich werden Tachykardien beobachtet. Im Vergleich zu d-Tubocurarin tritt die Wirkung von Pancuronium schneller ein, hält aber ebensolange an.

Manche Narkotika besitzen „curareartige Nebenwirkungen“ an der motorischen Endplatte, dies gilt vor allem für Äther. Daher genügen in der Äther-Narkose kleinere Mengen von d-Tubocurarin oder Analoga, um eine neuromuskuläre Blockade hervorzurufen, „normale“ Dosen würden zu einer übermäßig starken Reaktion führen.

Depolarisierende Hemmstoffe

Bei der Untersuchung weiterer Substanzen, die dem vereinfachten Modell des d-Tubocurarin nachgebildet waren (2 positiv geladene Stickstoffatome, 14 Å Abstand, 10 Atome zwischen ihnen), gelangte man zu Substanzen, die ebenfalls mit dem Acetylcholinrezeptor der motorischen End-

platte reagieren, im Gegensatz zum d-Tubocurarin aber nicht kompetitiv wirken, sondern wie Acetylcholin die Endplatte depolarisieren. Da diese Verbindungen sehr viel langsamer als Acetylcholin eliminiert werden, bleibt die Endplatte für längere Zeit depolarisiert und ist damit unerregbar.

Dekamethonium¹ ist eine sehr wirksame Substanz. Die für eine vollständige Muskellähmung benötigte Dosis beträgt für den Erwachsenen um 0,003 g intravenös, also etwa nur 20% der notwendigen d-Tubocurarinmenge. Die Wirkung hält für 10 bis 15 Minuten an, deshalb kumuliert es im Gegensatz zu d-Tubocurarin bei üblicher Anwendung nicht. Wie auf Grund des Wirkungsmechanismus zu erwarten ist, treten unmittelbar nach der Injektion kurzfristig Muskelfibrillationen auf. *Neostigmin*³ ist kein Antidot, sondern verstärkt die Wirkung von Dekamethonium. Dieses Muskelrelaxans wird unverändert von der Niere ausgeschieden. Bei gestörter Nierenfunktion muß mit einer verstärkten und verlängerten Dekamethoniumwirkung gerechnet werden. Gegenüber dieser Substanz sind die Extremitäten- und Halsmuskulatur besonders empfindlich; die Atemmuskulatur wird zuletzt gelähmt. Nebenwirkungen treten bei therapeutischen Dosen nicht auf. Auf Grund von Tierversuchen scheint Dekamethonium unter manchen Bedingungen eine dualistische Wirkung zu besitzen: kurz nach der Applikation steht immer die depolarisierende Wirkung im Vordergrund; daran mag sich dann aber eine zweite Phase anschließen, in der es als nicht-depolarisierender Hemmstoff wirkt (s. dazu S. 242).

Suxamethonium² (Succinylcholin) wirkt am kürzesten von allen Muskelrelaxantien, die Wirkung einer lähmenden Dosis (0,03 bis 0,15 g intravenös) ist nach etwa 10 Minuten abgeklungen, da dieser Ester schnell spontan und durch die unspezifische Cholinesterase hydrolysiert wird. Dabei wird als Durchgangsstufe der Monocholinester der Bernsteinsäure gebildet, der ebenfalls eine neuromuskulär blockierende Wirkung aufweist. Suxamethonium eignet sich besonders für sehr kurzdauernden Gebrauch (Elektroschocktherapie) und für Dauerinfusionen, die gut steuerbar sind. Bezüglich des Wirkungsmechanismus und dessen praktischen Folgerungen (Muskelfibrillationen, Neostigmin³ kein Antidot) verhält

¹ Mecostrin®, Methyl-Curarin „HAF“®

² Flaxedil®

³ Pancuronium-Organon®, Pavulon®

¹ Synacur®, Syncurin® = 1,10-Bis-trimethylammonio-decan

² Lysthenon®, Pantolax®, Succinyl-, „Asta“®

³ Prostigmin®

es sich genauso wie Dekamethonium. Eine häufig auftretende, aber harmlose Nebenwirkung besteht in muskelkaterartigen Schmerzen. Sie treten einen Tag nach der Injektion auf und können sämtliche Muskelgruppen betreffen. Diese Erscheinungen lassen sich durch eine Vorbehandlung mit d-Tubocurarin verhindern, die hierfür benötigten Mengen erzeugen selbst noch keinen neuromuskulären Block. Mit Nebenwirkungen von Seiten des Kreislaufs muß gerechnet werden: vorübergehende Bradykardie und anschließend Tachykardie und Blutdruckerhöhung, die wohl über eine ganglionäre Erregung zu erklären ist. Während der Suxamethonium-Zufuhr kann der Serum-Kalium-Spiegel bis zu toxischen Werten ansteigen. Sehr selten ist eine starke und langanhaltende neuromuskuläre Lähmung nach normaler Dosierung von Suxamethonium beobachtet worden (erworbener oder genetisch bedingter Cholinesterasemangel). Da Suxamethonium durch eine Kontraktur der äußeren Augenmuskeln den intraokulären Druck erhöht, ist es bei vielen Augenoperationen kontraindiziert.

Cholinesteraseinhibitoren

Der Wirkungsmechanismus dieser Substanzgruppe ist ausführlich auf S.10 u. 205 dargestellt. Hier soll nur die Anwendung dieser Pharmaka erwähnt werden, so weit sie in das Gebiet der neuromuskulären Übertragung fallen.

Cholinesterasehemmstoffe erhöhen in der motorischen Endplatte die AcetylcholinKonzentration. Ein solcher Effekt ist erwünscht bei einer d-Tubocurarinüberdosierung und bei der Myasthenia gravis. Diese chronische Erkrankung ist durch eine Insuffizienz der neuromuskulären Übertragung gekennzeichnet. Ursache ist wahrscheinlich entweder eine ungenügende Acetylcholinfreisetzung pro Nervenenerregung oder eine ungenügende Erregbarkeit der Endplattenmembran. In jedem Fall wird ein verminderter Abbau des freigesetzten Acetylcholin den Zustand verbessern. So kann bei Myasthenia-gravis-Patienten eine Zunahme der Muskelkraft nach Gabe von Cholinesteraseinhibitoren beobachtet werden. Im allgemeinen wird für diese Indikation Neostigmin¹, Edrophonium² oder das länger wirksame Pyridostigmin³ (individuelle Dosierung, oral)

verwendet; durch gleichzeitige Gabe von Parasympatholytika kann die störende Erregung des Parasympathikus abgemildert werden.

Rückenmark

Der Tonus der Skelettmuskulatur wird durch polysynaptische Reflexe aufrechterhalten. Dementsprechend kann erwartet werden, daß Substanzen, die fördernd oder hemmend auf die polysynaptische Reflexausbreitung einwirken, die Funktion der Skelettmuskulatur beeinflussen. Ein Gift, das die Impulsausbreitung extrem zu steigern vermag, ist Strychnin. Da die Wirkung sich nicht nur auf das Rückenmark beschränkt, sondern auch in höheren Abschnitten des Zentralnervensystems nachweisbar ist, wird Strychnin bei den Analeptika erwähnt (s. S. 162). Dort wird auch bei der Therapie der Strychninvergiftung auf Substanzen aufmerksam gemacht, die hemmend auf die polysynaptische Reflexausbreitung einwirken.

Eine dieser Substanzen, die vorübergehend als zentral wirkendes Muskelrelaxans in die Therapie eingeführt war, ist Mephensin (o-Kresol-glycerin-äther). Auf Grund der Reflexhemmung im Rückenmark wird der Tonus der Skelettmuskulatur herabgesetzt, an der Muskulatur selbst hat es keine curareartige Wirkung. Der dämpfende Effekt von Mephensin ist nicht auf das Rückenmark beschränkt, sondern auch am Hirnstamm nachweisbar. Daraus ergibt sich, daß Mephensin und vor allem verwandte Substanzen benutzt werden können, um zu „sedieren“.

Eine Weiterentwicklung ist Meprobamat¹, das vorwiegend als Tranquillans angewandt und daher bei den Psychopharmaka (s. S. 158) besprochen wird. Das N-Isopropylderivat vom Meprobamat, Carisoprodol² genannt, kann zur Therapie eines pathologisch erhöhten Tonus der Skelettmuskulatur benutzt werden, wie er im Gefolge von spinalen oder zerebralen Prozessen oder als Symptom rheumatischer oder anderer entzündlicher Vorgänge vorkommt. Die Wirkung von Carisoprodol ist nicht auf das Rückenmark beschränkt; denn Benommenheit und verminderte Reaktivität als Ausdruck der Dämpfung höherer Abschnitte treten auf. Es ist deshalb kontraindiziert bei Autofahrern. Außerdem kommen Hautreaktionen vor. Eine andere Verbindung mit ähnlicher Indikation, aber wohl noch geringerer Wirksamkeit ist Chlormezanone³. Eine Substanz mit ähnlicher Wirkung, aber ebenfalls abweichender chemischer Struktur ist Phenylamidol⁴. Eine besondere

¹ Aneurall®, Cyrpon®, Miltaun®

² Sanoma®

³ Trancopal®=2-(p-Chlorphenyl)-3-methyl-1,3-thiazan-4-on-1,1-dioxid

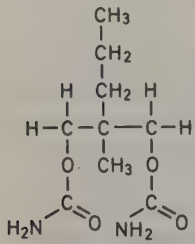
⁴ Cabral®=α-(Pyridyl-2-aminomethyl)-benzylalkohol.

¹ Prostigmin®

² Tensilon®

³ Mestinon®

Weiterentwicklung, die neben der muskelrelaxierenden Wirkung auch psychisch-entspannende Eigenschaften besitzt, ist die Gruppe der Benzodiazepinderivate, so vor allem Diazepam (s. S. 132, 158). Die Benzodiazepine haben die obengenannten Substanzen abgelöst.



Meprobamat

2-Methyl-2-propyl-1,3-hydroxy-propan-dicarbamate

Extrapyramidales System

Antiparkinsonmittel

Der klassische Parkinsonismus ist ein komplexes Symptombild im Anschluß an Zelluntergänge in motorischen Kernen des Hirnstammes, bei dem Tremor und Muskelrigor im Vordergrund stehen. Dopaminerge Neurone, die in der Substantia nigra entspringen, üben einen hemmenden Einfluß auf cholinerge Neurone und Interneurone aus. Diese komplizierte Verknüpfung macht die Komplexität der Symptomatik und die Schwierigkeit einer gezielten pharmakologischen Beeinflussung verständlich. Bei Parkinsonismus ist der Dopamingehalt in den dopaminergen Neuronen des extrapyramidalen Systems vermindert. Dies kann folgende Ursachen haben: 1. in der menschlichen Pathologie durch Untergang eines Teils der speichernden Neurone; 2. nach Reserpingabe durch Verlust der Speicherfähigkeit der sonst vitalen Neurone, 3. nach Anwendung von Chlorpromazin und Verwandten sowie Butyrophenonen durch erhöhten Dopaminumsatz. Die Verarmung an Dopamin führt zu einer Störung des sonst vorhandenen Gleichgewichts zwischen den beiden Überträgersubstanzen Acetylcholin und Dopamin im extrapyramidalen System.

Ein tierexperimentelles Äquivalent zum Parkinsonismus liegt kaum vor. Es werden einige Versuchsanordnungen als Modelle verwendet, in denen eine gewisse Vorwahl von Substanzen getroffen werden kann, die eventuell eine Antiparkinsonwirkung besitzen. Derartige Modellversuche werden folgendermaßen durchgeführt: Applikation von Bulbocapnin, Harmin oder

Nicotin löst Muskelzittern aus, nach Tremorin (1,4-Dipyrrolidino-butin-2) tritt neben dem Tremor Speichelfluß, Miosis und Muskelstarre auf. Bei Affen gelingt es, durch Eingriffe im Mesenzephalon Muskelzittern zu erzeugen. Die genannten Zustände lassen sich durch Antiparkinsonmittel bessern.

Es erscheint sinnvoll, den abgesunkenen Dopamingehalt durch Gabe von L-Dopa¹ wieder zu erhöhen (Dopamin vermag im Gegensatz zu seiner Vorstufe nicht ins Gehirn einzudringen).

Die orale Therapie mit 3 bis 4 (bis 8) g/die kann überraschende Erfolge haben. Die Therapie ist trotzdem lediglich symptomatisch und bisher nicht restlos befriedigend, zumal sie nur bei Akinesie und Rigor wirksam ist. Dopa ist bei medikamentös bedingtem Parkinsonismus unwirksam. Die Substanz wird aus dem Darm resorbiert und schnell in Form von Metaboliten renal ausgeschieden. Nebenwirkungen sind besonders nach höheren Dosen häufig. Neben Nausea und Erbrechen stehen Dyskinesien im Vordergrund, selten kommen psychotische Symptome vor. Diese Nebenwirkungen, aber auch die Hauptwirkung, lassen sich durch Gabe von Pyridoxin aufheben. Die besonders nach hohen Dosen auftretenden kardiovaskulären Nebenwirkungen sind auf das auch im peripheren Gewebe entstehende Dopamin zurückzuführen: 1. β -Rezeptoren-Stimulation des Herzens, die vorwiegend die Neigung zu Irregularitäten erzeugt, 2. α -Rezeptoren-Stimulation der Gefäße, die kaum zu Blutdrucksteigerung Anlaß gibt, da 3. die Erregung dopaminergischer Rezeptoren zu einer direkten Vasodilatation im mesenterialen und renalen Bereich führt.

Um das cholinerge System zu hemmen, das beim Parkinsonismus überwiegt, müssen die Alkaloide *Scopolamin* oder *Atropin* in recht hoher Dosierung gegeben werden (bis 0,005 und 0,02 g/die!). Hierbei treten starke Nebenwirkungen von seiten des peripheren autonomen Nervensystems auf (Sekretionshemmung der Speicheldrüsen, Akkommodationslähmung etc.). Stärker als die Reinalkaloide soll der Gesamtextrakt aus der Belladonna-Wurzel („bulgarische Kur“)² wirken.

Neben den parasympatholytischen Alkaloiden (*Scopolamin*, *Atropin*) stehen eine Reihe synthetischer Pharmaka für einen Therapieversuch zur Verfügung. Die Ansprechbarkeit der einzelnen

¹ Larodopa®

² Homburg 680®

Kranken auf die verschiedenen Mittel ist sehr unterschiedlich, so daß häufig nur durch „Ausprobieren“ das günstigste Medikament gefunden werden kann. Jeder Therapieversuch hat mit kleinen, dann langsam ansteigenden Dosen zu beginnen, bis entweder der gewünschte Effekt eintritt oder die Nebenwirkungen zu stark werden. Wenn auch eine drastische Besserung des Zustandsbildes meistens nicht erzielt werden kann, so ist eine Abschwächung der Symptome häufig zu erreichen.

Bei Vorliegen eines Rigor sind Trihexyphenidyl¹ das nahe verwandte Biperiden² oder Caramiphen³ in Erwägung zu ziehen, während gegen Tremor Profenamin⁴ besonders wirksam sein soll, even-

tuell auch Trihexyphenidyl. Die Nebenwirkungen dieser Substanzen, vorwiegend Hemmung des parasympathischen Systems und zentralnervöse Beeinträchtigung, sind weniger ernsthaft als vielmehr so störend, daß in manchen Fällen die Therapie mit ausreichenden Dosen undurchführbar wird. Profenamin ist chemisch ein naher Verwandter von Promethazin und Chlorpromazin (s. S. 152). Das ursprünglich als Virustatikum eingeführte Amantadin (Formel und Nebenwirkungen s. S. 231) bessert bei vielen Kranken subjektiv und objektiv Rigor und Tremor, aber nicht immer die Akinesie.

Eine Kombinationstherapie, die sowohl die dopaminerge als auch die cholinolytische Komponente berücksichtigt, erweist sich oft als zweckmäßig, zumal die Nebenwirkungen gering gehalten werden können. Dies gilt auch für die Kombination von Dopa mit Amantadin. Manchmal wirken auch zentral anregende Pharmaka, wie Coffein oder Methamphetamin¹, therapeutisch günstig.

¹ Pervitin

¹ Artane® = 3-(1'-Piperidyl)-1-phenyl-1-cyclohexylpropanol-1

² Akineton® = 3-(1'-Piperidyl)-1-phenyl-1-bicycloheptenylpropanol-1

³ Parpanit® = 1-Phenyl-cyclopentan-1-carbonsäure-β-diäthyl-amino-äthyl-ester

⁴ Dibutil® = 10-(2'-Diäthyl-amino-propyl-1')-phenothiazin

III. Sensibles System

Lokalanästhetika

Unter Lokalanästhesie wird eine örtlich begrenzte, reversible Ausschaltung der Schmerzempfindung verstanden. Lokalanästhetika sind dementsprechend Pharmaka, die vorübergehend die Schmerzempfindung hemmen. Der Angriffspunkt dieser Substanzen, die immer örtlich begrenzt appliziert werden, liegt in den afferenten Nerven und sensiblen Endorganen. Die Lokalanästhetika sind keine Narkotika, die die Funktion des Gehirns und damit die Schmerzperzeption beeinflussen. Bei Aufnahme in den gesamten Organismus sind die Lokalanästhetika recht toxisch, daher muß eine Resorption unbedingt vermieden werden.

Über den *Wirkungsmechanismus* der Lokalanästhetika ist folgendes bekannt: Die Impulsleitung im Nerven kommt im Aktionspotential zum Ausdruck, das in der Nervenzellmembran entlangläuft. Dieser elektrischen Erregung liegt ebenso wie am Muskel eine *Permeabilitätsänderung für Kationen* zugrunde. Der Anstieg des Aktionspotentials, also die Depolarisation, entspricht einer starken, schlagartigen Zunahme der Natriumpermeabilität, die von einem Einstrom von Natrium-Ionen in die Zelle, entsprechend dem Gradienten, begleitet wird. Ein damit vergleichbarer Prozeß spielt sich wahrscheinlich bei der Impulsbildung im sensiblen Endorgan ab. Die Lokalanästhetika *erschweren* diesen *Natriumeinstrom*; daraus resultiert eine *verminderte Erregbarkeit*, die

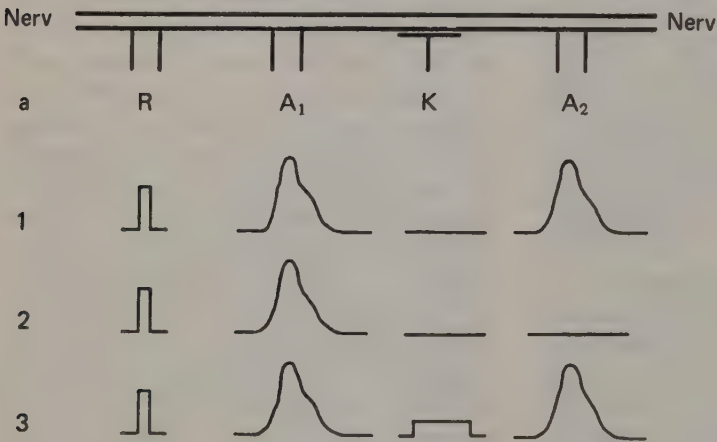
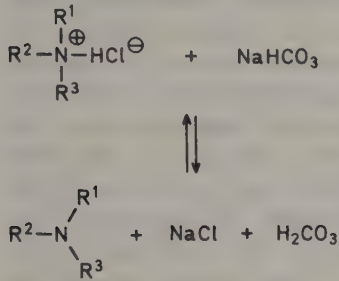


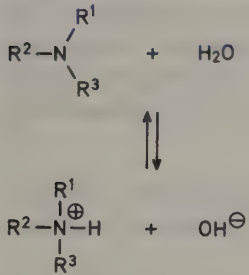
Abb. 40. Schematische Darstellung eines Versuchs, in dem die Nervenleitung mit einem Lokalanästhetikum blockiert und durch kathodische Polarisation wiederhergestellt wird. In a wird die Versuchsanordnung erläutert: R Reizelektroden, A₁ und A₂ Ableitelektroden, K Stelle, wo das Lokalanästhetikum appliziert wird und gleichzeitig die Elektrode zur kathodischen Polarisation liegt. Versuch 1 ist die Kontrolle: Der Reizimpuls ruft eine fortgeleitete Erregung hervor, die von beiden Ableitelektroden gemessen wird. Versuch 2 erfolgt nach Applikation eines Lokalanästhetikum bei K: Der Reiz löst eine fortgeleitete Erregung aus, die nur von dem Elektrodenpaar A₁ abgeleitet wird, da der Nerv zwischen A₁ und A₂ unerregbar geworden ist; damit kann die Erregung nicht bis A₂ gelangen. In Versuch 3 wird zusätzlich zum Leitungsblock durch das Lokalanästhetikum mittels der Elektrode K ein kathodischer Impuls nach Reizung des Nerven bei R appliziert: jetzt läuft die Erregung durch die vorher blockierte Stelle, die Elektroden A₂ leiten wieder eine Erregung ab. Durch einen Katelektrotonus läßt sich die Lokalanästhetikumwirkung aufheben.

sich bis zur völligen Unerregbarkeit steigern kann. Experimentell läßt sich zeigen, daß ein solcher Block durch einen Katelektrotonus durchbrochen werden kann (s. schematische Abb. 40).

Im Molekül eines typischen Lokalanästhetikum ist eine tertiäre Amingruppe enthalten, die in den handelsüblichen Lösungen als Salz vorliegt und sich bei physiologischem pH-Wert zum Teil in die freie Base umwandelt:



Nur die freie Base kann Gewebsbarrieren durchdringen. Für die Reaktion mit den biologischen Strukturen scheint aber die kationische Form ausschlaggebend zu sein, in der das Stickstoffatom vierbindig ist:



Die Wirksamkeit eines Lokalanästhetikum ist damit in erster Linie davon abhängig, wie groß der Anteil an freier Base ist, der im Gewebe gebildet wird. Dies wiederum ist vom pH-Wert des Milieus und vom pK-Wert der Substanz abhängig: je alkalischer, um so mehr freie Base und umgekehrt (da im entzündeten Gewebe ein mehr saurer pH-Wert herrscht, erklärt dies die geringere Wirksamkeit der Lokalanästhetika unter dieser Bedingung). Am Wirkort selbst (in der Zellmembran) findet die eigentliche Reaktion wohl mit der „vierbindigen“ Form statt (Abb. 41); dies weist auf Analogien mit anderen vierbindigen Stickstoffverbindungen (z. B. Acetylcholin, Muskelrelaxantien, Ganglienblocker etc.) hin, die ebenfalls eine ausgeprägte Wirksamkeit an der Zellmembran aufweisen.

Ausgehend vom Cocain wurde seit etwa der Jahrhundertwende eine außerordentlich große Anzahl von lokalanästhetisch wirksamen Substanzen synthetisiert. Für den praktischen Gebrauch genügen einige wenige Pharmaka. Diesen Verbindungen gemeinsam ist eine bestimmte Atomgruppierung (s. Darstellung der Formeln), die

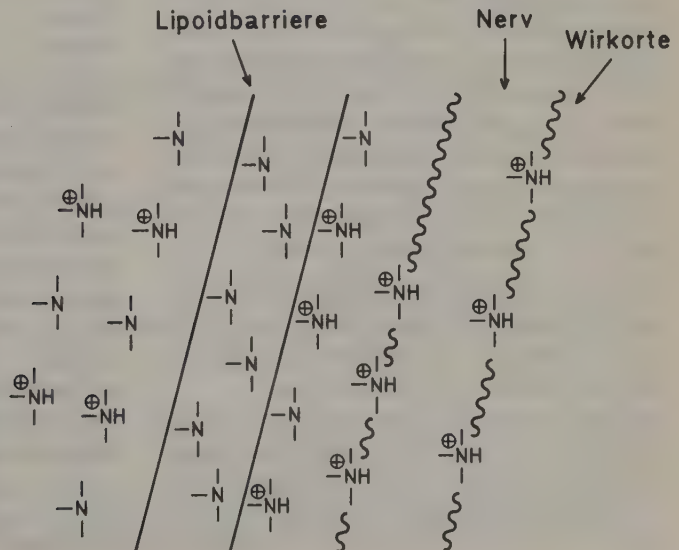


Abb. 41. Schematische Darstellung des Eindringens eines Lokalanästhetikum durch Gewebsbarrieren zum Wirkort. Diffusionsrichtung in der Abbildung von links nach rechts gedacht.

auch dann vorliegt, wenn die Substanzen ganz verschiedenen chemischen Grundkörpern zugehören. Die notwendigen Gruppen für den klassischen Typ der Lokalanästhetika sind 1. das tertiäre Amin, 2. der polare Carboxyl-Sauerstoff, der einem Ester oder einem Säureamid angehören kann (der Abstand zwischen den beiden aktiven Zentren beträgt 2 bis 4 Atome), und 3. ein apolarer Ring. Der Rest der Moleküle ist für die eigentliche lokalanästhetische Wirkung ohne größere Bedeutung, beeinflusst aber wesentlich physikochemische Eigenschaften, wie Löslichkeit, Diffusionsgeschwindigkeit, pH-Abhängigkeit der Bildung freier Basen und die Abbaufähigkeit im Gewebe. Es gibt eine große Anzahl von praktisch verwendbaren Lokalanästhetika, die aber keine Vorteile gegenüber den unten genannten besitzen.

Bei der Lokalanästhesie sind drei verschiedene Formen der Applikation zu unterscheiden:

1. Die *Oberflächenanästhesie* von Schleimhäuten (und Wundflächen). Das Pharmakon wird auf die Oberfläche aufgebracht und diffundiert zu den sensiblen Rezeptoren und feinen Ästen der sensiblen Nerven.

2. Die *Leitungsanästhesie*. Das Anästhetikum wird an den Nervenstamm gebracht und blockiert die Leitung im Verlauf des afferenten Nerven. Die Spinalanästhesie und ihre Modifikationen sind ein Spezialfall der Leitungsanästhesie. Da die Lumbalanästhesie in Händen von wenig Erfahrenen mit einem größeren Risiko behaftet ist als eine Allgemeinnarkose, sollte dieses Vorgehen nur bei strenger Indikationsstellung gewählt werden. Zur Lumbalanästhesie werden im allgemeinen spezielle Zubereitungen der Lokalanästhetika benutzt, um ein zu schnelles Abdiffundieren der Substanz vom Ort der Injektion im Liquorraum zu verhindern, da es zu schweren Zwischenfällen kommt, wenn das Lokalanästhetikum die Zentren in der Medulla oblongata erreicht.

3. Die *Infiltrationsanästhesie*. Das Lokalanästhetikum wird in das Gewebe injiziert, verteilt sich dort und gelangt an die sensiblen Endorgane und die feinen Äste der afferenten Nerven.

Die Lokalanästhetika blockieren *nicht spezifisch* die sensiblen Nerven; die motorischen Nervenfasern können ebenfalls ihre Leitfähigkeit verlieren. Die Empfindlichkeit der einzelnen Nervenfasern ist jedoch dem *Faserdurchmesser korreliert*:

da die sensiblen Nervenfasern dünner sind als die motorischen, werden sie zuerst blockiert. Die Konzentration der Lokalanästhetika ist jeweils so gewählt, daß sie gerade ausreicht, die afferenten Fasern zu lähmen.

Manche gebräuchlichen Lokalanästhetika wirken *gefäßerweiternd* (so wird z. B. bei der Hydrolyse von Procain¹ die vasodilatatorische Substanz Diäthylamino-äthanol frei). Sie müssen daher bei der praktischen Anwendung mit einer vasokonstriktorischen Substanz aus folgenden Gründen versetzt werden: 1. Das operative Vorgehen im anästhesierten Bereich wird durch eine Anämie erleichtert, 2. bei guter Durchblutung des betreffenden Areals wird das Lokalanästhetikum zu schnell abtransportiert. Dies verkürzt die Wirkungsdauer und erhöht die Systemtoxizität. Als *Vasokonstriktoren* werden Noradrenalin² oder Adrenalin³ zugesetzt. Die Dosierung dieser Zusätze muß sehr genau beachtet werden, da die Katecholamine außerordentlich wirksame und nach Resorption toxische Substanzen sind. Insgesamt darf von Noradrenalin bzw. Adrenalin nicht mehr als 0,25 mg (entspricht 5 Tropfen der Lösung 1:1000) für eine einmalige Lokalanästhetikumanwendung benutzt werden, gleichgültig ob es sich zum Beispiel um die Injektion von 2,0 ml 2%iger Procainlösung zur Leitungsanästhesie oder um eine Injektion von 100 ml 0,5%iger Procainlösung zur Infiltrationsanästhesie handelt.

Die Lokalanästhetika besitzen folgende *Nebenwirkungen*, die zu schweren Zwischenfällen führen können:

1. Eine *hemmende Wirkung auf das Herz*, die vorwiegend dann zustande kommt, wenn momentan durch eine zu große Resorptionsgeschwindigkeit oder akzidentelle intravenöse Injektion eine zu hohe Konzentration im Herzen auftritt. Wie am Nerven ist vornehmlich die Erregungsausbreitung gehemmt. Es kann ein totaler atrioventrikulärer Block mit Kammerstillstand auftreten, der in wenigen Minuten zum Tode des Patienten an zentraler Anoxie führt (dann auch Auftreten anoxischer Krämpfe). Die *Therapie* muß darin bestehen, innerhalb der ersten Minute die Herzaktion wieder zu beleben. Die Pharmaka, die das Herz am stärksten stimulieren, sind

¹ Novocain®

² Arterenol®

³ Suprarenin®

Adrenalin, Isoproterenol und Orciprenalin (Abb. 42). Die beiden letztgenannten können unter dieser Bedingung intrakardial injiziert oder mit Herzmassage kombiniert intravenös zugeführt werden.

2. Eine „erregende“ Wirkung auf das Zentralnervensystem, die durch eine Hemmung inhibitorischer Neurone ausgelöst wird. Dieser Effekt hängt vorwiegend von der resorbierten Gesamtmenge des Lokalanästhetikum ab. Leichte Symptome sind Ruhelosigkeit, Tremor und „nervöse“ Angstzu-

stände. Bei einer schweren Vergiftung treten klonische Krämpfe auf, welche die Atembewegungen unmöglich machen. Auch bei diesem Zustand besteht also die Gefahr zentraler Anoxie. Nach den klonischen Krämpfen kann das Atemzentrum gelähmt sein. Die Therapie dieser Krampfstadien besteht in der intravenösen (oder wenn nicht anders möglich intraperitonealen) Injektion eines schnell wirksamen Depressivum (am besten Hexobarbital). Dann kann und muß eine künstliche Beatmung vorgenommen werden, bis

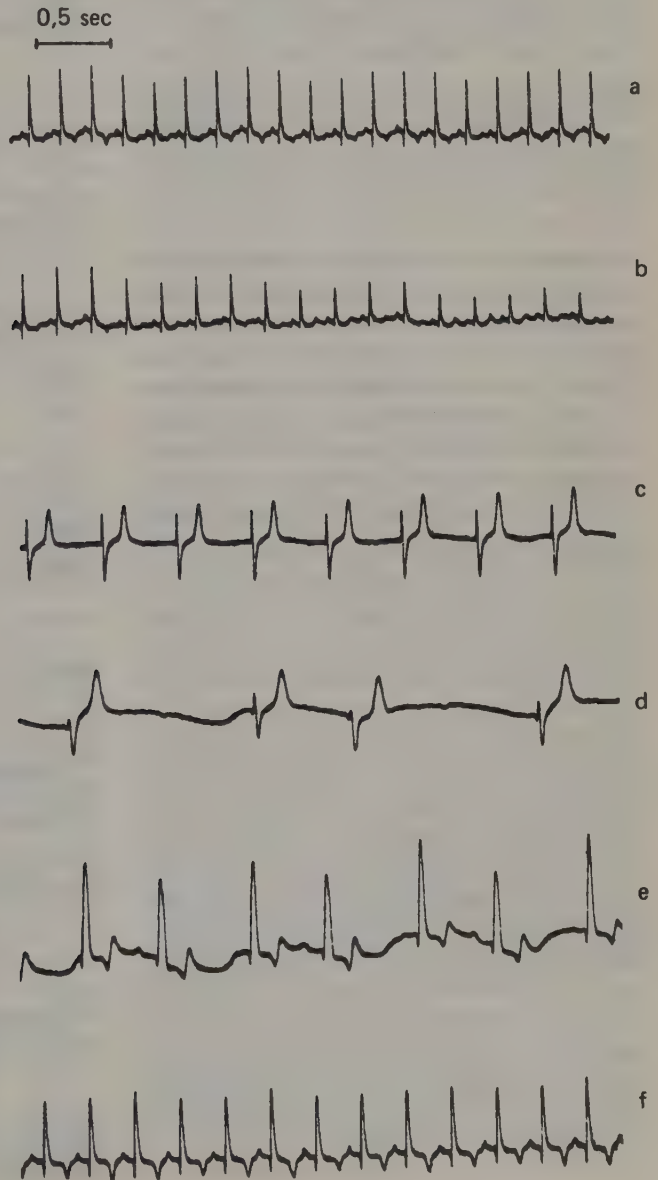


Abb. 42. EKG von einem narkotisierten Meerschweinchen. Intravenöse Infusion von Tetracain (20 mg/kg). Anschließend Injektion von Adrenalin (0,3 mg/kg). a = EKG vor Beginn der Tetracaininfusion, b–d = während der Infusion von Tetracain, e + f = sofort und 2 Min. nach der Adrenalininjektion. Beachte die weitgehende Aufhebung der Tetracainvergiftung.

die Vergiftung (nach verhältnismäßig kurzer Zeit) abgeklungen ist.

Die unter 1. und 2. beschriebenen Vergiftungen können im äußeren Bild ähnlich sein (Ohnmacht, Zyanose, Krämpfe), erfordern aber ein völlig verschiedenes Handeln. Daher muß die Differentialdiagnose sofort gestellt werden (Herzaktion!).

3. *Allergische Reaktionen* können vorkommen, deren Schwere von leichten Hauterscheinungen bis zum anaphylaktischen Schock variieren kann. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß Procain in Penicillin-Depot-Präparaten enthalten ist (s. S. 215). Die Therapie der allergischen Reaktion ist unabhängig vom auslösenden Agens.

4. Bei einer Überdosierung der zugesetzten *vasokonstriktorischen* Amine reagiert das Herz mit einer Übererregbarkeit, die sich je nach Schwere des Zustandes als Tachykardie, Extrasystolie und letztlich als Kammerflimmern manifestiert (s. S. 14).

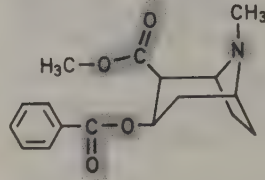
Procain¹ ist das älteste und am häufigsten verwendete, injizierbare Lokalanästhetikum. Da es im Gewebe schnell von den Esterasen hydrolysiert wird, ist es relativ ungiftig und nur kurzfristig wirksam. Aus demselben Grunde kann es nicht als Oberflächenanästhetikum benutzt werden (Mißverhältnis zwischen Diffusions- und Abbaugeschwindigkeit). Je nach Anwendungszweck sind 0,5 bis 2,0%ige Lösungen angebracht.

Tetracain² ist etwa 10fach stärker wirksam als Procain. Es ist ein sehr effektives Oberflächenanästhetikum und sollte auf Grund seiner ebenfalls stärkeren Toxizität nur zu diesem Zweck angewendet werden. Das Tetracain wird fermentativ erheblich langsamer abgebaut als Procain, der Butylrest mag sterisch die Reaktion von Tetracain mit den Esterasen hindern. Die Wirkungs-dauer ist daher relativ lang (2–4 Stunden). Es sollte immer mit Katecholaminzusatz verwendet werden. Die Maximaldosis beträgt (mit oder ohne Adrenalinzusatz) 20 mg! Zur Oberflächenanästhesie werden Konzentrationen zwischen 0,1 und 1,0% benötigt; falls eine 2%ige Lösung appliziert wird, ist die Maximaldosis mit 1,0 ml dieser Lösung erreicht!

Lidocain³ wirkt rascher, der Abbau erfolgt dagegen langsamer. Somit wirkt es länger als Procain

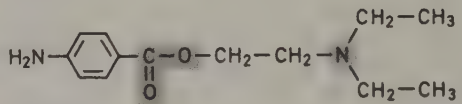
und ist auch als Oberflächenanästhetikum zu verwenden. Je nach Verwendungszweck sind 0,25–bis 1%ige Lösungen notwendig (2%ige Lösun-

Ester



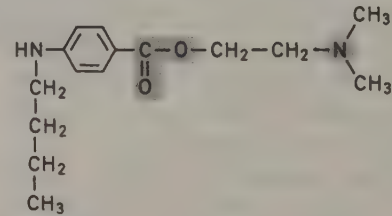
Cocain

1-Benzoyl-ekgoninmethylester



Procain¹

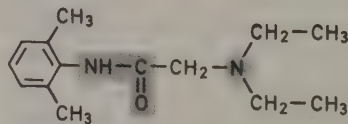
p-Aminobenzoessäure-β-diäthyl-amino-äthylester



Tetracain²

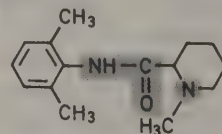
p-Butylamino-benzoessäure-β-dimethyl-amino-äthylester

Säureamide



Lidocain, Lignocain³

Diäthylamino-2,6-dimethyl-acetanilid



Mepivacain⁴

1-Methyl-piperidin-2-carbonsäure-2,6-dimethyl-anilid

¹ Novocain®

³ Xylocain®

² Pantocain®

⁴ Scandicain®, Carbocain®

gen sollten vermieden werden). Die Gesamtmenge Lidocain, die pro Tag nicht überschritten werden darf, beträgt 0,5 g, falls Adrenalin zugesetzt ist, oder 0,2 g ohne Adrenalinzusatz.

Mepivacain¹ steht dem Lidocain nahe, seine Wirkung hält länger an. Es wird zur Leitungs- und Infiltrationsanästhesie benutzt, auf einen Zusatz von vasokonstriktorisches Substanzen kann meistens verzichtet werden. Daher ist Mepivacain für alle Fälle geeignet, bei denen ein Adrenalinzusatz Gefahren mit sich bringt. Eine nahe verwandte Substanz ist Bupivacain² (Ersatz der N-ständigen Methylgruppe durch einen Butylrest), sie wirkt noch länger als Mepivacain.

Ethoform³ (p-Aminobenzoesäure-äthylester) ist praktisch wasserunlöslich, dringt aber auf Grund seiner Lipidlöslichkeit bei längerem Kontakt mit der Schleimhaut (oder Wundflächen) bis zum peripheren sensiblen System vor und erzeugt eine langdauernde lokale Anästhesie. Allergisierungen kommen häufiger, resorptive Vergiftungen selten vor. Von größeren Wunden können Mengen aufgenommen werden, die Methämoglobinbildung auslösen, denn Ethoform ist ein Anilinderivat. Säuglinge sind besonders gefährdet. Ethoform wird in verschiedenen Zubereitungen 5- bis 20%ig angewendet, auch in Stärkekapseln per os.

Cocain kommt in den Blättern von südamerikanischen Erythroxyloarten vor (Kauen von Coca-Blättern durch die Eingeborenen in Peru und Bolivien). Neben seiner lokalenästhetischen Eigenschaft besitzt das Cocain noch eine Reihe weiterer Wirkungen, so daß ein recht kompliziertes Symptombild resultiert. Es ist als Oberflächenanästhetikum nur $\frac{1}{5}$ bis $\frac{1}{10}$ so stark wirksam wie Tetracain. Im Gegensatz zu den synthetischen Lokalanästhetika hat Cocain einen vasokonstriktorischen Effekt, der auf die für Adrenalin sensibilisierende Wirkung dieses Alkaloids zurückzuführen ist (s. S. 24). Da Cocain auch an anderen Organen, zum Beispiel dem Herzen, sympathomimetisch wirkt, ist ein Zusatz von Adrenalin zur Lösung nicht nur nicht notwendig, sondern sogar toxisitätssteigernd. Bei resorptiver Vergiftung genügen manchmal schon 0,05 g Cocain, um lebensbedrohliche Zustände auszulösen. Neben den Symptomen einer Sympathikusübererregung ist bei einer akuten Cocainvergiftung die Funktion des Zentralnervensystems beeinträchtigt. Dies macht sich zuerst in einer Exzitation, dann in einer Depression der Hirnfunktion bemerkbar. Der Tod erfolgt nach epi-

leptiformen Krämpfen durch zentrale Atemlähmung. Bei einer schweren Vergiftung muß sofort ein schnell wirksames Barbitursäurederivat (z. B. Hexobarbital¹) injiziert und eventuell künstliche Beatmung durchgeführt werden. Bei einer leichten Intoxikation des Gehirns können bei bestimmten Personen Symptome auftreten, die zu einer psychischen Abhängigkeit bzw. Sucht führen: Euphorie, angenehme Halluzinationen, Gefühl großer Leistungsfähigkeit etc. Das Cocain wird bei Mißbrauch im allgemeinen geschnupft.

Cocain wurde wegen seiner akut toxischen und psychischen (suchterzeugenden) Wirkung von den synthetischen Lokalanästhetika zu Recht verdrängt. Eine Ausnahme mag die Anwendung am Auge sein, wenn gleichzeitig eine Mydriasis gefordert wird (einige Tropfen der 5%igen Cocainlösung, Maximaldosis 0,05 g).

Analgetika, Antipyretika, Antiphlogistika

Die Substanzen, die im folgenden besprochen werden sollen, besitzen in verschiedenem Ausmaß analgetische, antipyretische und antiphlogistische Eigenschaften. Je nach Anwendungszweck steht die eine oder andere der Qualitäten im Vordergrund, die anderen Eigenschaften sind dann jeweils erwünschte (oder unerwünschte) Nebenwirkungen. Für alle im folgenden beschriebenen Analgetika mit Ausnahme der p-Aminophenol-Gruppe ist folgender analgetischer Wirkungsmechanismus wahrscheinlich gemacht: Die Empfindlichkeit der Schmerzrezeptoren für entsprechende Reize wird durch endogene Prostaglandine erhöht, die selbst keine schmerzauslösende Eigenschaft besitzen. Durch die Analgetika wird die Synthese der Prostaglandine im Gewebe gehemmt, die bei Entzündungen oder Traumen erhöht ist. Dadurch wird die Erregbarkeit der Schmerzrezeptoren wieder normalisiert. Dieser Typ der analgetischen Wirkung ist also völlig in der Peripherie lokalisiert. Bei der Auslösung von Entzündungserscheinungen spielen Prostaglandine eine dominierende Rolle. Es ist daher verständlich, daß eine Hemmung der Prostaglandin-Synthese und Freisetzung durch die genannten Substanzen die gleichzeitig vorhandene antiphlogistische (antirheumatische) Wirkung erklärt.

Die aus Mikroorganismen freierwerdenden pyretisch wirkenden Stoffe stimulieren das Wärmeszentrum durch lokal freigesetzte Prostaglandine. Die oben erwähnten Analgetika hemmen auch an

¹ Carbocain®, Scandicain®

² Marcain®, Carbostesin®

³ Anaesthesin®

¹ Evipan-Natrium®

dieser Stelle die Prostaglandin-Synthese und wirken dadurch antipyretisch, während sie die normale Körpertemperatur oder eine Hyperthermie nicht beeinflussen. Die beiden p-Aminophenol-Derivate Paracetamol und Phenacetin haben diesen antipyretischen Wirkungsmechanismus mit den anderen Analgetika gemeinsam, sie lassen aber den antiphlogistischen (antiinflammatorischen) Effekt vermissen. Über den Mechanismus, der ihrer zentral bedingten analgetischen Wirkung zugrunde liegt, ist Näheres nicht bekannt.

Die in die Therapie eingeführten Substanzen gehören verschiedenen Gruppen an: Derivate des Pyrazol, des Indol, der Salicylsäure und des p-Aminophenol.

Pyrazolderivate

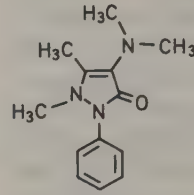
Amidopyrin, Aminophenazon

Dieses Pharmakon hat gute analgetische, antipyretische und antirheumatische Wirkungen. Die Einzeldosis für den Erwachsenen liegt im Bereich von 0,3 bis 0,5 g per os (oder rektal). Aus dem Gastrointestinaltrakt wird es gut resorbiert: das Maximum der Wirkung ist nach etwa 1 Stunde erreicht. Die Plasmakonzentration fällt um ca. 20% pro Stunde ab. Amidopyrin wird von der Leber abgebaut; ein erster Abbauschritt ist die Demethylierung am Stickstoff, das dadurch entstandene 4-Amino-1-phenyl-2,3-dimethyl-5-pyrazolon ist noch wie Amidopyrin und Phenazon therapeutisch wirksam. Diese Substanz wird in N-acetylierter Form ausgeschieden und ist mit 35% das Hauptausscheidungsprodukt nach Amidopyrinzufuhr.

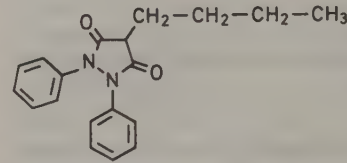
Amidopyrin und seine Verwandten werden wohl zu Unrecht so häufig benutzt. Bezogen auf den großen Verbrauch, sind die Nebenwirkungen selten. Es kommen allergische Hautreaktionen und Leukopenien und u. U. tödliche Agranulozytosen auf Grund einer allergischen (Gruppen-) Reaktion vor (s. „Allgemeines über Nebenwirkungen“, S.265). Die Zahl der tödlichen Agranulozytosen ist wahrscheinlich sehr viel höher als allgemein angenommen wird. In extrem hoher Dosierung ist Amidopyrin ein Krampfgift. Die *letale Dosis* liegt beim Menschen um etwa 10 g per os.



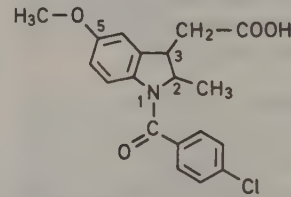
5-Pyrazolon



Amidopyrin¹
Aminophenazon 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-dimethylamino-5-pyrazolon



Phenylbutazon²
3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butyl-pyrazolidin



Indometacin³
1-(p-Chlorbenzoyl)-2-methyl-5-methoxy-indol-3-yl-essigsäure

Amidopyrin ist bei neutralem pH-Wert schlecht wasserlöslich, durch die Einführung eines Methansulfoestes in die Aminogruppe in 4-Stellung entstehen besser lösliche Produkte; die Verbindung Novaminsulfon⁴ (Salz der 1-Phenyl-2,3-dimethyl-4-methyl-amino-pyrazolon-[5]-N-methansulfosäure) hat als *injizierbares Präparat* Eingang in die Therapie gefunden. Um Amidopyrin in eine injizierbare Lösung zu bringen, kann auch das Phenylbutazon⁵ als Lösungsvermittler benutzt werden⁶. Da Phenylbutazon selbst eine spezifische Wirkung hat, sind die Wirkungen und Nebenwirkungen dieser Kombination vorwiegend vom Phenylbutazon bestimmt.

¹ Pyramidon® ³ Amuno®, Indocid® ⁵ Butazolidin®
² Butazolidin® ⁴ Novalgin® ⁶ Irgapyrin®

Phenylbutazon

Per os zugeführtes Phenylbutazon wird fast vollständig resorbiert. Die Substanz wird langsamer eliminiert als Amidopyrin, weil der Abbau durch starke Bindung an die Plasmaeiweiße verhindert wird. Dementsprechend kumuliert Phenylbutazon. Auf Grund der Kumulation und der Nebenwirkung darf die Tagesmenge 0,6 g an den ersten Tagen und 0,4 g nach längerer Zufuhr nicht überschritten werden. Die Zeitdauer der Applikation soll so kurz wie möglich gehalten werden. Patienten, die Phenylbutazon nehmen, müssen ärztlich kontrolliert werden (Blutbild, okkultes Blut in den Faeces, Körpergewicht, Urinstatus).

Nebenwirkungen nach Phenylbutazon sind wesentlich häufiger als nach Amidopyrin oder anderen Analgetika: etwa bei einem Drittel aller Patienten treten Nebenwirkungen auf, etwa bei einem Zehntel aller Patienten muß die Therapie mit Phenylbutazon wegen Unverträglichkeit abgebrochen werden! Neben Schädigungen des *Blutbildes* (Leukopenien, Agranulozytosen) sind Störungen von seiten des Intestinaltraktes (Oberbauchbeschwerden, *Schleimhautschäden* mit Blutungen, Reaktivierung alter Ulzera), *Nierenfunktionsstörungen* (Wasser- und Salzretention mit deutlicher Gewichtszunahme des Patienten) und selten auch akutes Nierenversagen, besonders schwerwiegende Ereignisse. Selbst das Auftreten akuter Leukämien ist berichtet worden. Die intramuskuläre Injektion von Phenylbutazon plus Amidopyrin kann zu lokaler Gewebsschädigung führen (eventuell ischialgische Beschwerden). Wegen der Nebenwirkungen von Phenylbutazon muß das therapeutische Risiko sorgfältig abgewogen werden. Außerdem sei auf die Interferenz mit Dicumarolen und oralen Antidiabetika hingewiesen.

Die Indikation für Phenylbutazon sollte von der des Amidopyrin unterschieden werden. Während Amidopyrin gleichgut als Analgetikum, Antiphlogistikum und Antipyretikum angewandt werden kann, ist Phenylbutazon, wenn überhaupt, nur kurzfristig als Gichtmittel zu benutzen. Jedenfalls sind Schmerzen (wie Zahnschmerzen oder Menstruationsbeschwerden zum Beispiel) keine Indikation für Phenylbutazon.

Phenylbutazonabbauprodukte wie Oxyphenbutazon¹ oder Verwandte wie Nifenazon² unterscheiden sich in Wirkung und Nebenwirkung trotz gegenteiliger Behauptungen nicht vom Phenylbutazon. Auf Grund ihrer geringen therapeutischen Breite sind sie nicht geeignet, als Antirheumatika oder Analgetika routinemäßig verschrieben zu werden.

¹ Tanderil®

² Phylin®, Thylin®

Indolderivat

Indometacin

*Indometacin*¹ wirkt vorwiegend antiphlogistisch und wird deshalb bei akuter und chronischer Polyarthrit und anderen chronischen rheumatischen Erkrankungen verwendet. Wegen der u. U. gefährlichen Nebenwirkungen sollte es nur bei Versagen der etwa gleichwirksamen Acetylsalicylsäure verwendet werden und auch nicht als gewöhnliches Analgetikum, sondern nur bei aktiven sonst nicht beeinflussbaren rheumatischen Gelenkerkrankungen angewendet werden. Die Wirksamkeit ist mit der von Acetylsalicylsäure vergleichbar. Beim akuten Gichtanfall ist es ebenso wirksam wie Phenylbutazon. Die tägliche orale Dosis liegt zwischen 75 und 200 mg. Die Nebenwirkungen des Indometacin und des Phenylbutazon sind ähnlich: Magen-Darm-Störungen, eventuell Ulzera, Ödeme, Leberschädigung, Bronchialasthma; ferner Einschränkung der Vigilanz, Störung des Sensorium, Sehstörungen u. a. durch Pigmentdegeneration der Retina, möglicherweise auch Aktivierung latenter Infektionen. Bei Kindern ist besondere Vorsicht geboten.

Salicylsäuregruppe

Salicylsäure

Salicylsäure wird durch die intakte Haut resorbiert. Nach Gabe per os reizt sie die Magenschleimhaut, es können punktförmige Blutungen auftreten. Wegen der schlechten oralen Verträglichkeit von Acidum salicylicum wird Acidum acetylosalicylicum der Vorzug gegeben. Die antirheumatischen Eigenschaften von Acidum acetylosalicylicum und Acidum salicylicum entsprechen sich etwa, die analgetischen und antipyretischen Wirkungen sind bei der Acetylsalicylsäure ausgeprägter.

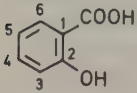
Acetylsalicylsäure²

Auch Acidum acetylosalicylicum reizt noch die Schleimhaut des Magens; es soll daher nicht auf nüchternen Magen gegeben werden. Die *Resorption* vom Darm erfolgt schnell und vollständig. Um bei rheumatischem Fieber den therapeutisch notwendigen Blutspiegel (um 30 mg%) zu erzielen, muß der erwachsene Patient 6 bis 10 g über den Tag verteilt einnehmen. Die *Ausscheidung* erfolgt schnell durch die Nieren als Salicylsäure, die in Abhängigkeit von der Reaktion des Harns in mehr oder minder großem Ausmaß an

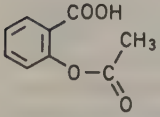
¹ Amuno®, Indocid®

² Acetylin®, Aspirin®, Colfarit® (mikroverkapselt)

Glykokoll und Glucuronsäure gekoppelt ist. Nur ein sehr kleiner Teil wird zur Gentisinsäure oxidiert.



Salicylsäure
o-Hydroxybenzoessäure



Acetylsalicylsäure
Acidum acetylosalicylicum

Salicylsäure ist zur Therapie rheumatischer Erkrankungen obsolet. Acetylsalicylsäure kann neben dieser Anwendung auch sehr gut für die Therapie von schmerzhaften und febrilen Zuständen in Tagesdosen von 1,5 bis 5 g per os verwendet werden.

Die Neigung der Thrombozyten, Aggregate zu bilden, wird durch Acetylsalicylsäure aber nicht durch Salicylsäure in relativ geringer Dosierung vermindert. Näheres s. S. 73.

Da bei der Behandlung rheumatischer Erkrankungen Acetylsalicylsäure bzw. Salicylsäure längere Zeit in hohen Dosen gegeben werden müssen, treten recht häufig verschiedene *Nebenwirkungen* zentralnervöser Genese auf: Ohrensausen mit Schwindel, Schwerhörigkeit, Kopfschmerzen, Benommenheit. Diese Symptome verschwinden nach Reduktion der Dosis. Sehr selten machen sich allergische Reaktionen (Urtikaria, Asthma usw.) bemerkbar. Während der Salicylattherapie sinkt der Prothrombinspiegel ab (Vitamin K wirkt antagonistisch). Auch beim Fetus sind Blutungen beobachtet worden. Die lokale Verträglichkeit von seiten des Magens ist schlecht. Die Bildung und die Qualität des Magenschleimes wird beeinträchtigt, denn Salicylate hemmen die Mucopolysaccharidsynthese. Die Schleimhaut kann so stark geschädigt werden, daß Blutungen auftreten. Mikroblutungen sind fast immer nachzuweisen.

Die Störung, die bei einer Vergiftung mit Salicylsäure oder Acetylsalicylsäure im Vordergrund steht, ist im Säure-Basen-Gleichgewicht des Blu-

tes gelegen. Auf Grund einer starken, *zentral ausgelösten Hyperpnoe* sinken die CO_2 -Spannung und die Bicarbonatkonzentration, der Harn wird alkalisch, im Blut ist der pH-Wert unverändert oder leicht zur alkalotischen Seite verschoben. Schließlich kommt es nach Durchlaufen eines Exzitationsstadiums zu Bewußtseinsverlust, Dyspnoe und Tod an zentraler Atemlähmung. Die *Therapie* der Vergiftung muß die Störungen im Säure-Basen- und Elektrolythaushalt möglichst schnell rückgängig machen. Sobald die respiratorische Alkalose durch Zusatz von CO_2 zur Atemluft überwunden ist, muß für eine Beschleunigung der renalen Ausscheidung des Salicylates gesorgt werden. Dies geschieht unter Beachtung der Atmung und des Blut-pH durch Zufuhr von Natriumbicarbonat oder -laktat. Ferner wird die renale Elimination durch Zufuhr von Mannitlösung gesteigert. Bei sehr schweren Vergiftungen können Austauschtransfusionen und eine Peritonealdialyse lebensrettend sein.

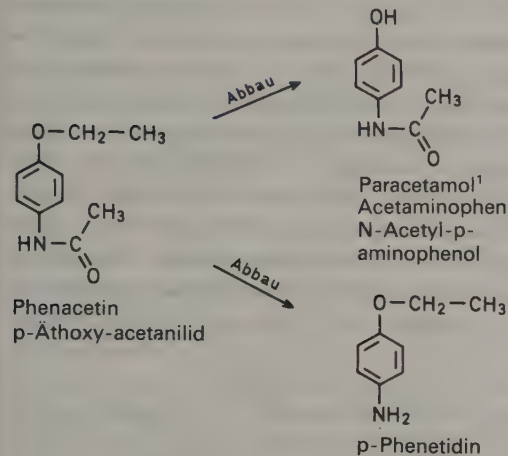
p-Aminophenolderivate

Phenacetin, Paracetamol

Sie sind sehr gute Analgetika und Antipyretika. Die antiphlogistischen Wirkungen sind weniger stark ausgeprägt. Die *Dosierung* für den Erwachsenen beträgt 0,25 bis 0,5 g 2- bis 3mal täglich per os. Phenacetin wird schnell und vollständig resorbiert und im Organismus in Paracetamol überführt. Nur ein kleiner Teil des aufgenommenen Phenacetin wird in p-Phenetidin verwandelt, das als Anilinderivat ein *Methämoglobinbildner* ist. Bei normaler Dosierung spielt diese Reaktion bei Erwachsenen keine Rolle. Der Methämoglobinspiegel erreicht jedoch bei Säuglingen sehr viel höhere Werte. Aus diesem Grunde sollte Phenacetin wenigstens bei Säuglingen und Kleinkindern ersetzt werden durch Paracetamol, da die Methämoglobinbildung nach Gabe dieser Substanz vernachlässigt werden kann. In therapeutischer Dosierung lösen Phenacetin und Paracetamol bei Erwachsenen so gut wie nie akute Nebenwirkungen aus.

Chronische Zufuhr exzessiver Dosen von Phenacetin oder Paracetamol allein kommt kaum vor, dagegen aber in Kombination mit Substanzen, die auf die Psyche einwirken, wie Coffein, Codein und Schlafmittel. Bei langdauernder Zufuhr

Phenacetin-haltiger Mischungen können folgende Vergiftungssymptome auftreten: Anämie, schmutzig-graubleue Zyanose, Kopfschmerzen, psychische Störungen, interstitielle Nephritis und Nierenpapillennekrose; in der Leber finden sich Lipofuscineinlagerungen. Auch nach lang dauernder Zufuhr von Paracetamol-haltigen Präparaten sind schwere Nierenschäden beobachtet worden. Bei Paracetamol-Vergiftungen treten Lebernekrosen auf. Es empfiehlt sich nicht, wenn



langdauernde Zufuhr von Analgetika notwendig ist, dieselbe Substanz (rein oder in Mischpräparaten) längere Zeit zu geben. Ein turnusmäßiger Wechsel von Pharmaka aus verschiedenen chemischen Gruppen ist vorzuziehen. Ebenfalls sollte ein Nierenschaden zur Vorsicht Anlaß geben. Auch muß Phenacetin bei Anämien vermieden werden, da es die Lebensdauer des Erythrozyten beträchtlich verkürzt.

Antineuralgische Mischpräparate

Die Analgetika werden häufig untereinander und mit anderen Pharmaka kombiniert als schmerzlindernde Präparate angeboten. Die Komponenten sind Hypnotika (meistens Barbiturate), anregende Substanzen, wie Coffein oder beide gemeinsam und Codein. Im allgemeinen werden diese Mischpräparate, die fast in jedem Haushalt vorhanden sind, zu häufig und zu wenig gezielt eingenommen. Bei kurzfristiger und mäßiger Dosierung kommen Schädigungen kaum vor,

über den chronischen Abusus siehe oben. Die Präparate, die Hypnotika und Coffein enthalten, können durch langdauernden Gebrauch gewohnheitsbildend wirken. Die Nierenschädigung wird nur nach Einnahme von Mischpräparaten beobachtet, da nur diese aufgrund ihrer psychisch wirksamen Komponenten langdauernd und in exzessiven Mengen genommen werden. Aus diesem Grunde wird dringend empfohlen, nur analgetisch wirksame Einzelsubstanzen zu verordnen.

Methoden zur Auswertung von Antiphlogistika

Zur Messung von antiphlogistischen Wirkungen muß eine reproduzierbare Entzündung im Tierversuch erzeugt werden und der Grad der Entzündung an Hand von verschiedenen Meßgrößen quantitativ erfassbar sein. Der Rückgang der Entzündungserscheinungen unter dem Einfluß von Antiphlogistika wird an der Veränderung dieser Meßgrößen quantitativ verfolgt. Im einzelnen sind unter anderem folgende Methoden gebräuchlich:

1. Messung eines Erythems mit Photometer oder durch Messung der Hauttemperatur. Diese Methode wird auch beim Menschen mitunter angewendet.
 2. Messung der Permeabilität von Hautkapillaren oder Synovialmembranen für einen Farbstoff. Der Austritt von Farbstoff in das entzündete Gebiet (Haut oder Gelenk) wird festgestellt.
 3. Messung des Ödems, das durch Injektion eines entzündungserregenden Stoffes, zum Beispiel Formalin oder Dextran, in die Rattenpfote erzeugt wird. Das Volumen der Rattenpfote wird bestimmt.
 4. Messung des Granuloms, das nach Injektion des stark lokal reizenden Crotonöls in eine mit Luft gefüllte subkutane Tasche bei der Ratte entsteht.
- Die Verschiedenheit dieser Tests zeigt das komplexe Geschehen bei Entzündungsvorgängen und auch die Schwierigkeit, aus einzelnen Tests auf klinische Brauchbarkeit von Substanzen zu schließen.

Anhang

Therapie der Gicht

Die Therapie des akuten Gichtanfalles unterscheidet sich von der langdauernden Prophylaxe bei erhöhtem Harnsäurespiegel.

Die Symptome des akuten Anfalles können meistens durch Colchicin beseitigt werden. Colchicin ist ein Mitosehemmstoff (s. unter „Chemothera-

¹ ben-u-ron®, Homöolan®, NAPAP

pie der Tumoren“, S. 236). Der Wirkungsmechanismus, der dem Effekt bei der Gichttherapie zugrunde liegt, ist bisher nicht erkannt. Colchicin hat keine analgetischen Wirkungen und senkt weder den Harnsäurespiegel im Blut noch fördert es die renale Ausscheidung der Harnsäure. Die Dosierung liegt um 1 mg mehrmals täglich. Das erste Vergiftungssymptom, das bei normaler Dosierung auftreten kann, ist eine Diarrhoe. Bei Vergiftungen mit Colchicin resultiert ein „Arsenik-artiges“ Krankheitsbild. Der akute Gichtanfall kann ebenfalls mit *Phenylbutazon*¹ behandelt werden. Da es bei dieser Indikation nur kurzfristig gegeben wird, sind die Nebenwirkungen nicht so sehr zu fürchten. *Indometacin*² ist beim akuten Gichtanfall so wirksam wie Phenylbutazon. Die zusätzliche Zufuhr von Glucocorticoiden oder Corticotropin wirkt sich häufig günstig aus.

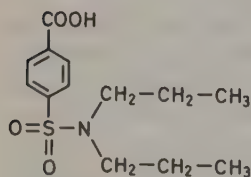
Das Ziel der Therapie einer *chronischen Gicht* muß darin bestehen, die Harnsäurebilanz zu verbessern. Sehr gut hat sich für diesen Zweck *Probenecid*³ bewährt. Es hemmt die Resorption von Harnsäure im Tubulus, so daß von der glomerulär filtrierte Harnsäure mehr ausgeschieden wird als ohne Probenecid. Der Harnsäureblutspiegel sinkt ab und damit die Anfallshäufigkeit. Neue Tophi werden nicht mehr gebildet, bestehende eventuell abgebaut. Ähnliche Wirkungen besitzen *Sulfinpyrazon*⁴ und *Benzbromaron*⁵; mit dem Auftreten von Magen-Darm-Störungen muß gerechnet werden. Einen anderen Wirkungsmechanismus hat *Allopurinol*⁶, das die

Xanthinoxidase hemmt (s. S. 236). Dadurch wird die Harnsäurebildung reduziert und der Harnsäureblutspiegel sinkt ab. Die anfallenden Vorstufen Xanthin und Hypoxanthin werden renal leichter ausgeschieden als die Harnsäure. Diese Therapie scheint die besten Resultate zu ergeben, besonders wenn gleichzeitig die Nierenfunktion beeinträchtigt ist.

Therapie rheumatischer Erkrankungen

Sowohl akute als auch chronische rheumatische Erkrankungen lassen sich *nur symptomatisch* beeinflussen. Allerdings kann der *Erfolg der Behandlung* in bezug auf die Beseitigung der Schmerzen und der Funktionsstörungen *hervorragend* sein. Bei chronisch-rheumatischen Krankheiten ist nach Absetzen der Medikation meistens mit einem Wiederauftreten der alten Beschwerden zu rechnen. Für die Therapie der genannten Erkrankungen stehen in erster Linie folgende Arzneimittel zur Verfügung: 1. *Salicylate*, 2. *Pyrazolderivate*, 3. *Indolderivate*, 4. *Glucocorticoide*. Diese Mittel sind in bezug auf den Erfolg im wesentlichen als gleichwertig zu beurteilen. Jede dieser Gruppen hat verschiedene Nebenwirkungen im Gefolge, die zum Teil gefährlich sind. Bei Auftreten von bedenklichen Nebenwirkungen ist ein Wechsel von einer Gruppe zur anderen angezeigt. Durch Kombination eines Mittels der ersten Gruppen mit einer Substanz der vierten Gruppe lassen sich die gewünschten Effekte addieren und die Nebenwirkungen verringern. Alle Tagesdosen werden gleichmäßig über 24 Stunden verteilt. Bei *akutem rheumatischem Fieber* ist vor allem Acidum acetylsalicylicum in Tagesdosen von anfangs 6 bis 8 g per os in Gebrauch. Die Dosis muß bald reduziert werden. Zusätzlich wird zur Erhaltung der normalen Prothrombinproduktion für jedes Gramm Salicylat ein Milligramm Vitamin K₁ per os zugeführt. Von den Glucocorticoiden wird zum Beispiel Prednison¹ in Tagesdosen von anfangs 30 bis 50 mg per os verabreicht. Auch hier ist eine baldige Reduktion der Dosen anzustreben. Amidopyrin (Aminophenazon) wird in Dosen von täglich 2 bis 3 (bis 4) g oder von Phenylbutazon, wenn es überhaupt indiziert ist, am 1. Tag in einer Menge von 0,6 g, dann täglich 0,2 g gegeben. Wegen starker Kumulation müssen die

¹ Decortin®, Di-Adreson®, Hostacortin®, Ultracorten®



Probenecid.

p-Carboxybenzolsulfonyl-di-n-propyl-amid

¹ Butazolidin®

² Amuno®, Indocid®

³ Benemid®

⁴ Anturano® = 1,2-Diphenyl-4-(2-phenylsulfinäthyl)-3,5-pyrazolidin-dion

⁵ Uricovac® = 2-Äthyl-3-(3,5-dibrom-4-hydroxybenzoyl)-benzofuran

⁶ Urosin®, Zyloric®

Phenylbutazon Dosen sehr schnell reduziert werden. Es ist nicht geklärt, ob das zu Beginn des rheumatischen Fiebers gegebene Penicillin die akute Erkrankung noch beeinflussen kann; es ist aber sinnvoll, diese Therapie als den Anfang einer fortzusetzenden Rezidivprophylaxe aufzufassen (s. S. 218).

Bei *chronischen rheumatischen Erkrankungen* sind grundsätzlich *dieselben Substanzen* wirksam wie beim akuten rheumatischen Fieber. Da die Behandlung ohnehin symptomatisch ist, muß versucht werden, mit der kleinsten noch wirksamen Dosis auszukommen, um deren Nebenwirkungen erträglich zu halten. Kombination von Präparaten aus verschiedenen Gruppen (s. oben) oder Abwechseln von Perioden mit jeweils einem Präparat aus einer anderen Gruppe ist sehr zweckmäßig, um chronische Schädigungen durch die Therapie zu vermeiden. Bei chronischer Zufuhr von Glucocorticoiden sollte eine Tagesdosis von 5,0–7,5 mg Prednison bzw. Äquivalente angestrebt werden.

Bei Versagen der anderen Therapiemaßnahmen kann bei *chronischer rheumatischer Arthritis* und auch bei Lupus erythematodes chron. discoides das Antimalariamittel *Chloroquin*¹ versucht werden. Nach monatelanger Zufuhr von 0,25 g täglich war es in vielen Fällen symptomatisch auf eine bisher unbekannte Weise wirksam. Der günstige Effekt zeigt sich subjektiv erst nach einigen Wochen, objektiv nach mindestens 2 Monaten. Nach Versagen der Glucocorticoide ist auch Chloroquin nur selten wirksam. Etwa 10% der Kranken vertragen die Behandlung nicht. Zahlreiche Nebenwirkungen sind zu beobachten, zum Beispiel von seiten der Haut Exantheme, Pigmentierung, Photosensibilisierung, Haarausfall, Grauwerden der Haare und sogar epileptiforme Krampfanfälle. Am Auge finden sich mitunter Akkommodationsstörungen und eine durch Einlagerung von Kristallen erzeugte Trübung der Cornea mit mehr oder weniger ausgeprägter Sehstörung. In seltenen Fällen können außerdem nach langer Behandlungsdauer Netzhautschädigungen unter dem Bilde einer Retinopathia pigmentosa auftreten. Die Erscheinungen an der Hornhaut sind reversibel. Da der schwere Prozeß an der Netzhaut auch nach Absetzen des

Mittels fortschreiten kann, sollte die Höhe der Tagesdosis und die Dauer der Therapie möglichst begrenzt werden. Feinere Prüfungen der Sehfunktion sind notwendig.

Nur bei *rheumatoider (primär chronischer) Arthritis*, besonders bei frühen Fällen mit geringen Gelenkveränderungen, bewirken in besonderen Fällen Goldverbindungen mitunter langdauernde Remissionen. Als Präparat zur intramuskulären Injektion ist Aurothioglucose¹ geeignet. Die nicht geringen Gefahren der Goldbehandlung sind durch die Möglichkeit, im Falle der Goldvergiftung Dimercaprol² zuzuführen, beträchtlich vermindert worden. Der Wirkungsmechanismus der Goldbehandlung ist unbekannt. Man rechnet mit einer *unspezifischen Reizwirkung*. Diese wird auch dem *Schwefel* zugesprochen, der noch manchmal für ähnliche Indikationen, aber mit geringerem Erfolg intramuskulär zugeführt wird³.

Weitere Möglichkeiten zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis bieten die Immunsuppressiva (s. S. 232) und D-Penicillamin⁴ (s. S. 275). Auch bei diesen Maßnahmen ist das Risiko der Nebenwirkungen beträchtlich.

Die *lokale Behandlung* rheumatischer Erkrankungen durch Einreibungen mit hyperämisierenden Mitteln bewirkt subjektiv mitunter eine Linderung der Beschwerden.

Pyretika, Pyrogene

Pyretika, die aus spezifischen bakteriellen Eiweißstoffen oder Lipopolysacchariden bestehen, setzen Prostaglandine frei (s. S. 109), erhöhen dadurch die Körpertemperatur und wirken gefäßerweiternd. Diese Vasodilatation ist zentraler Genese. Auch körpereigene Substanzen beeinflussen die zentrale Wärmeregulation. *Äthiocholanolon*, ein Metabolit des Testosteron, und andere Steroide mit 3 α -Hydroxyl-5 β -Konfiguration wirken pyrogen. Sie können für Fieber unklarer Genese und wohl auch für die Temperaturerhöhung während der Ovulation verantwortlich sein. Adrenalin senkt im Tierexperiment nach lokaler Applikation in bestimmte Hirnabschnitte die Körpertemperatur, 5-Hydroxytryptamin und einige Prostaglandine steigern sie. Bei peripheren Durchblutungsstörungen können kleine Dosen von Pyretika, die die Temperatur nur mäßig erhöhen (1,0 bis 1,5°C), benutzt werden, um im Sinne einer „unspezifischen Reizstofftherapie das Vegetativum umzustimmen“ und um die periphere Durchblutung wenigstens vorübergehend zu erhöhen.

¹ Aureotan®

³ Sufrogel®

² BAL, Sulfactin®

⁴ Metalkaptase®

¹ Resochin®

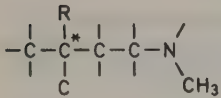
Opiate

Unter dem Terminus Opiate, die mitunter auch Opioide genannt werden, sollen Pharmaka verstanden werden, die in ihrer Wirkung dem Hauptalkaloid des Opium, dem Morphin vergleichbar sind. Sie können wie Morphin nativ, halbsynthetisch und vollsynthetisch sein. Opiumalkaloide, die pharmakologisch keine Verwandtschaft mit dem Morphin besitzen, wie zum Beispiel Papaverin, fallen nicht unter den Begriff der Opiate.

Opiumalkaloide

Im eingetrockneten Saft der Mohnkapsel (Frucht von *Papaver somniferum*) sind verschiedene Alkaloide enthalten. Der Gehalt an den wichtigsten Alkaloiden schwankt um folgende Werte: Morphin 10%, Narcotin 6%, Papaverin 0,8%, Codein 0,5%, Narcein 0,3%, Thebain 0,2%. Das offizinelle Opium enthält 10%, und die Tinctura Opii 1% Morphin.

Die chemische Struktur des Morphin zeigt ein Phenanthrengerüst, in das ein Piperidin- und ein Tetrahydrofuranring eingelagert sind. Ebenso gut läßt sich Morphin auch vom teilweise hydrierten Isochinolin-Ring herleiten. Auffallenderweise enthalten Morphin und Verwandte folgende Atomgruppierung:



R = aromatischer Rest

Das mit dem Stern bezeichnete C-Atom ist quartär. Die meisten Folgesubstanzen des Morphin, die zentral-analgetisch wirken, besitzen diese Atomanordnung. Die Struktur (der tertiäre Stickstoff in einem Abstand von 2 Kohlenstoffatomen vom quartären Kohlenstoff) ist deshalb in den Formelbildern hervorgehoben. Die phenolische OH-Gruppe scheint für die Wirkungsstärke mit verantwortlich zu sein: wird sie alkyliert, wie zum Beispiel im Methymorphin (Codein) und Äthymorphin¹, so nehmen die analgetische Potenz und die suchterzeugende Wirkung ab, ist dagegen die phenolische OH-Gruppe verestert (z.B. acetyliert: Acetylmorphin), so wird die Morphinwirkung verstärkt. Noch stärker wird die analgetische und suchter-

zeugende Wirkung, wenn nicht nur die phenolische, sondern auch die alkoholische OH-Gruppe acetyliert ist (Di-acetylmorphin = Diamorphin)¹. Wie fast alle Alkaloide ist Morphin als Base wasserunlöslich, in Salzform dagegen gut löslich. Neuerdings sind Substanzen, wie zum Beispiel Fentanyl, synthetisiert worden, die morphinartig wirken, aber chemisch dem Morphin nicht mehr nahestehen. Sie sind stark analgetisch wirksam und werden nur in der Neuroleptanalgesie verwendet.

Morphin

Die Hauptwirkung des Morphin ist der *analgetische Effekt*. Es wird weniger die Empfindung als die affektive Reaktion auf den Schmerz herabgesetzt. Die nozizeptiven Afferenzen zum limbischen System werden offensichtlich gehemmt. Die Perzeption aller anderen sensiblen und sensorischen Qualitäten ist nach Applikation einer normalen Dosis (0,01 g pro Erwachsenen) nicht beeinträchtigt. Dagegen haben sogar diese Morphinmengen in den meisten Fällen bereits eine hypnotische Wirkung und verändern die geistige Aktivität des Patienten. Höhere Dosen rufen narkoseartige Zustände mit Bewußtseinsverlust hervor. Charakteristisch ist für Morphin, daß nach therapeutischen Dosen eine Veränderung der Stimmungslage des Patienten eintreten kann: Unlust- und Angstgefühl werden beseitigt, eine „rosige“ Stimmung gewinnt die Oberhand, der Patient wird *euphorisch*. Bei normalgestimmten Personen tritt die Euphorie viel seltener auf, häufiger ist eine ausgesprochene Dysphorie. Manchmal kommt es auch zu Unruhe, Erregungszuständen und Gedankenflucht.

Das *Atemzentrum* wird von Morphin gehemmt. Schon nach therapeutischen Dosen kann eine Anhebung der Schwelle für die physiologischen Reize (z.B. Kohlensäurespannung im Blut) festgestellt werden. Die Hemmung des Atemzentrums ist dosisabhängig: nach hohen Dosen von Morphin wird es völlig gelähmt. Der Tod tritt bei der Morphinvergiftung infolge zentraler Atemlähmung ein. Das Atemzentrum von Neugeborenen und Kleinkindern ist besonders empfindlich gegenüber Opiaten. Da diese Substanzen die Plazentarschranke durchdringen, verbietet sich die Anwendung von Opiaten während der Ge-

¹ Dionin®

¹ Heroin

Abb. 43. Analgetische Wirkung von Morphin bei Mäusen. Die „Schmerzschwelle“ wird auf folgende Weise geprüft: Die Mäuse werden auf eine warme Platte (57°C) gesetzt und die Zeit in Sekunden gemessen, bis sie die Vorderpfoten anheben und belecken. Wie die Kontrollen zeigen, liegt dieser Zeitwert bei 10 Sekunden und bleibt trotz wiederholter Messungen über 4 Stunden konstant. Unter dem Einfluß von Opiaten ist die Schmerzschwelle heraufgesetzt, das heißt, es vergeht mehr Zeit, bis die Tiere reagieren. Wenn die Mäuse nach 60 Sekunden noch nicht reagiert hatten, wurde nicht länger gewartet, sondern der Meßwert 60 Sekunden angenommen. Jede Gruppe besteht aus 6 Tieren; angegeben ist jeweils der Mittelwert und die mittlere Abweichung des Mittelwertes ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$). • - - - • unbehandelte Kontrollgruppe, • — • Morphin 0,006 mg/g Körpergewicht subkutan, ▲ — ▲ Morphin 0,02 mg/g Körpergewicht subkutan. Die analgetische Wirkung von Morphin ist bezüglich der Intensität und der Zeitdauer dosisabhängig.

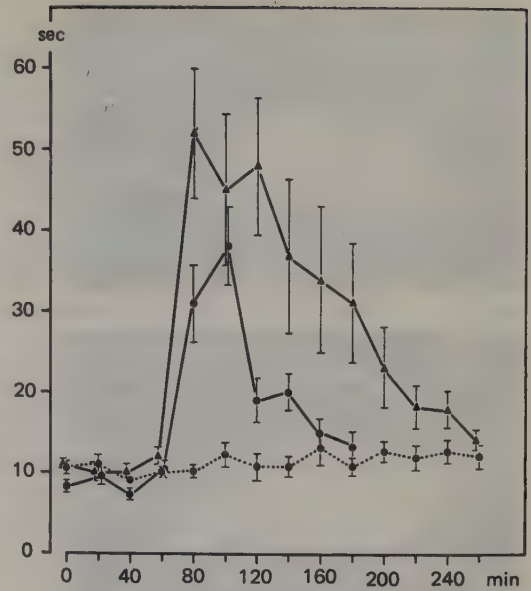
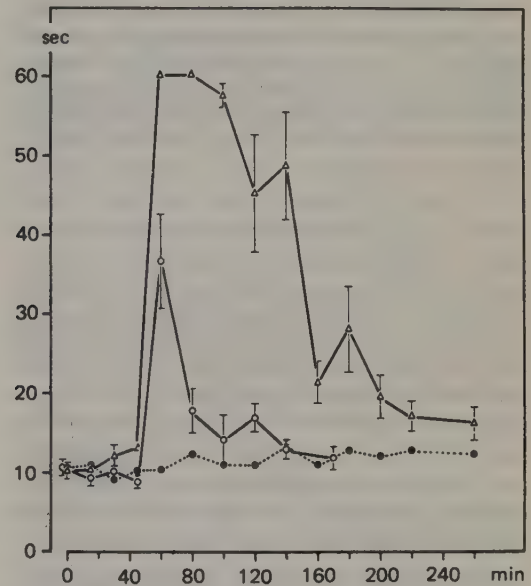


Abb. 44. Analgetische Wirkung von synthetischen Opiaten. Versuchsanordnung und Darstellung wie in Abb. 43. • - - - • unbehandelte Kontrollgruppe, ○ — ○ Methadon 0,005 mg/Körpergewicht subkutan, Δ — Δ Pethidin 0,015 mg/g Körpergewicht subkutan. Die analgetische Wirkung von Methadon und Pethidin in der angegebenen Dosierung entspricht bei der Maus etwa den Morphineffekten, wie sie in der vorangehenden Abb. 43 aufgezeichnet sind.



burt. Ebenso wie das Atemzentrum wird auch das Hustenzentrum gehemmt.

Neben den vorstehend beschriebenen Effekten besitzt Morphin *erregende Wirkungskomponenten am zentralen Nervensystem*. So stimuliert es die Chemorezeptoren in der Area postrema. Dies führt in einem Teil der Fälle zu einer Erregung des eigentlichen Brechzentrums. Schon nach Gabe therapeutischer Dosen treten häufig Nausea und

Erbrechen auf. Vagus- und Okulomotoriuszentrum werden erregt: Tonussteigerung im Darm, Bradykardie, Miosis.

Im Tierversuch läßt sich die zentralnervöse Wirkung des Morphin zeigen. Bei allen Warmblütern wirken Morphin und die anderen Opiate analgetisch. In den Abb. 43 und 44 sind Versuche dargestellt, in denen die Schwelle für thermische Schmerzreize unter dem Einfluß von Opiaten gemessen wurde. Die Reaktion gegenüber Opiaten ist sehr stark speziesabhängig: Je hö-

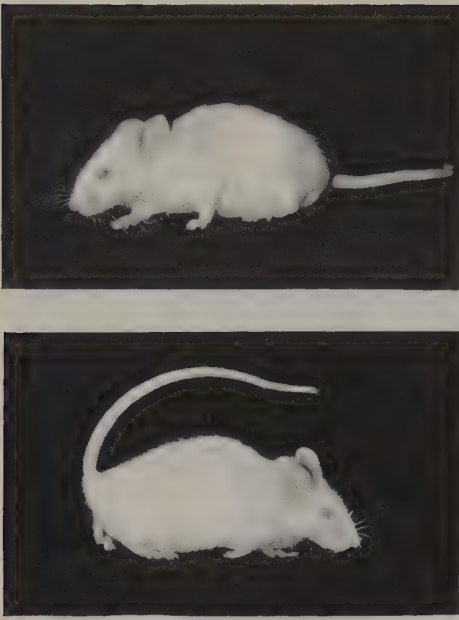


Abb. 45. Typisches Verhalten einer Maus nach Injektion eines Opiates. Das obere Bild zeigt eine unbehandelte Maus, die untere Aufnahme ein Tier, das 20 Minuten vor der Aufnahme 0,02 mg Morphin/g Körpergewicht subkutan erhalten hatte. Beachte die Haltung des Schwanzes (Straub-Phänomen) und die Stellung der Hinterbeine.

her ein Tier organisiert ist, um so geringere Dosen werden zur Analgesie benötigt. Außerdem gibt es species-eigentliche Reaktionen. So wird zum Beispiel als Zeichen einer zentralen Erregung nach Opiaten bei Mäusen der Schwanz über den Rücken gehoben und S-förmig gebogen (Straub-Phänomen). (Abb. 46). Bei der Katze scheint eine Änderung der Bewußtseinslage aufzutreten. Der Beobachter hat den Eindruck, daß das Versuchstier nach Morphingabe optische und akustische Halluzinationen hat. Reize aus der Umwelt können diesen Zustand nur kurzfristig unterbrechen. Beim Hund ist Morphin ein sicher wirkendes Brechmittel.

Morphin besitzt neben seinen zentralen auch *periphere Wirkungen*, die vor allem in einer Tonussteigerung der glatten Muskulatur bestehen (z. B. des Intestinaltraktes: spastische Obstipation!). Von dieser Tonussteigerung sind besonders die Sphinktermuskeln betroffen, so zum Beispiel in der Harnblase (die Harnentleerung wird unmöglich, infolge der gleichzeitigen Analgesie wird die Blasenüberfüllung vom Patienten nicht bemerkt!) Ferner ist der Muskeltonus des Magenausganges und im oberen Duodenum erhöht (Speisen verweilen länger im Magen). Morphin greift am

Darm wohl vor allem am Nervenplexus in der Darmwand an. Die „therapeutische“ Wirkung des Morphin auf entzündlich-spastische, schmerzhafte Zustände in den ableitenden Gallen- oder Harnwegen beruht nur auf dem analgetischen, nicht aber dem lokalen Effekt, denn es können sogar Spasmen ausgelöst werden. Da die erregende Wirkung des Morphin am glatten Muskel immer eine unerwünschte Nebenwirkung ist, empfiehlt sich die gleichzeitige Zufuhr von Atropin, das den spasmogenen Effekt teilweise aufhebt, oder von Opium¹. Morphin und die anderen Opiate beeinflussen Tonus und Bewegung des Uterus während der Geburt nicht wesentlich. – Das kardiovaskuläre System wird von Morphin nur unerheblich beeinflusst. Erst bei Morphinvergiftung wird es sekundär in Mitleidenschaft gezogen.

Nach *oraler Applikation* ist die Morphinwirkung schwächer als nach parenteraler Zufuhr gleicher Dosen. Das Wirkungsmaximum ist nach 30 bis 60 Minuten erreicht; nach parenteraler Zufuhr tritt die Wirkung schneller ein. Zwischen 40 und 50% des resorbierten Morphin wird beim Menschen von der Niere *ausgeschieden*, das meiste davon in konjugierter Form. Nur geringe Mengen finden sich in den Faeces. Die größte Ausscheidungsgeschwindigkeit ist in den ersten 6 Stunden nach der Applikation zu beobachten. Auch nach 24 Stunden ist noch eine Ausscheidung nachweisbar.

Die *Indikation* für Morphin sind stärkste Schmerzen, die durch andere Maßnahmen oder Pharmaka nicht beeinflusst werden können. Wegen der Gewöhnung und vor allem der Suchtgefahr soll Morphin niemals leichtfertig verordnet werden. Bei Patienten, deren Genesung wahrscheinlich ist, darf Morphin nur kurzfristig (nicht länger als 14 Tage) und in gerade ausreichenden Dosen gegeben werden. Bei finalen Zuständen kann es unbedenklich angewendet werden. Morphin ist wegen der atemdepressiven Wirkung kontraindiziert, wenn die zentrale Atemregulation schon gefährdet (durch andere Pharmaka, Hirndruck usw.) oder wenn die Ansprechbarkeit des Atemzentrums durch das Vorliegen einer chronischen Gasaustauschstörung (Emphysem, länger bestehendes Lungenödem) herabgesetzt ist. Die atemdepressive Wirkung kann dagegen ausgenutzt werden, wenn bei normaler Ansprechbarkeit des Atemzentrums eine unerwünschte Hyperventila-

¹ z. B. Pantopon®

tion (Abb. 46) infolge einer akuten Gasaustauschstörung (hochakutes Lungenödem) auftritt. In einem derartigen Fall beseitigt Morphin die unökonomische Hyperventilation und bessert die pulmonale Kreislauftsituation.

Bei länger dauernder Zufuhr von Morphin entwickelt sich eine *Gewöhnung*. Die Morphingewöhnung ist nicht spezifisch, sondern trifft auch auf alle anderen halb- und vollsynthetischen Opiate zu. Eine Steigerung der Dosis wird nach etwa 3 Wochen langer täglicher Zufuhr von Morphin notwendig. Die Gewöhnung kann extreme Ausmaße annehmen (das 100fache der ursprünglichen Einzeldosis von 0,01 g). Der Mechanismus, welcher der Morphingewöhnung zugrunde liegt, ist nicht bekannt; sie läßt sich im Tierversuche ebenfalls auslösen. Da als Ursache schnellere Ausscheidung oder Entgiftung des Morphin in Frage kommen, tritt die Gewöhnung wahrscheinlich auf zellulärer Ebene auf.

Die Leitsymptome der *akuten Morphinvergiftung* sind, wie aus den obenstehenden Ausführungen zu entnehmen ist, das Koma, die Atemlähmung

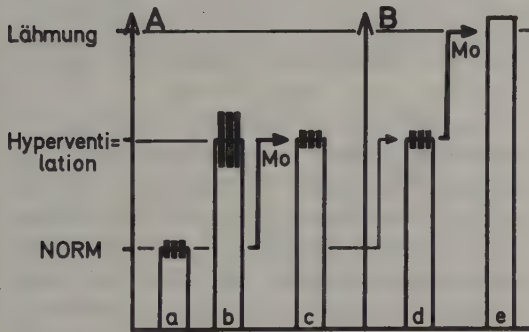


Abb. 46. Schematische Darstellung der Ansprechbarkeit des Atemzentrums bei akuter und chronischer Gasaustauschstörung. Ordinate: Reaktion des Atemzentrums auf steigende $p\text{CO}_2$ -Werte (Säulen, mit symbolisierten Atembewegungen). A = normale Erregbarkeit des Zentrums: in a ungestörte Lungenfunktion, b akut eingetretene Gasaustauschstörung (zum Beispiel Lungenödem), der CO_2 -Rückstau löst eine Hyperventilation aus, c durch Morphin wird die Schwelle des Atemzentrums für CO_2 heraufgesetzt, die Atmung normalisiert sich trotz erhöhten $p\text{CO}_2$. B = herabgesetzte Erregbarkeit bei chronischen Gasaustauschstörungen (zum Beispiel Emphysem) durch Adaptation des Atemzentrums an ständig erhöhten $p\text{CO}_2$ (d). Unter dieser Bedingung kann Morphin e) die Schwelle so weit heraufsetzen, daß eine Lähmung entsteht.

und die Miosis, die aber präfinal in eine Mydriasis übergehen kann. Das Prinzip der Therapie muß ebenso wie bei der akuten Barbituratvergiftung (s. S. 129) darin bestehen, den durch die ungenügende Atmung bedingten Sauerstoffmangel möglichst schnell zu beheben. Neben den unspezifischen zentralen Analeptika gibt es im *Nalorphin*¹ ein spezifisch gegen alle Opiate wirksames Antidot (Abb. 48). Nalorphin ist N-Allylnormorphin (der tertiäre Stickstoff trägt statt der Methyl- die Allylgruppe: $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}_2$). Es hebt die morphinbedingte Atemlähmung in Dosen zwischen 0,005 bis 0,03 g (je nach Schwere des Falles) auf. Die Wirkung dauert 2 bis 3 Stunden. Gegen die gleichzeitig bestehende Bewußtlosigkeit ist Nalorphin nicht so wirksam. Nalorphin hat selbst nur sehr schwache analgetische Wirkungen, ruft aber bei Versuchspersonen, die nicht unter Morphinwirkung stehen, zentrale Symptome hervor (Benommenheit, Ataxie, Halluzinationen, Dysphorie). Dieselbe antagonistische Wirkung besitzt das dem Nalorphin entsprechende Allylderivat des Levorphanol: das *Levalorphan*². *Naloxon*³ (N-Allyloxymorphan) ist ein reiner Morphinantagonist ohne morphinartige Eigenwirkungen.

Bei chronischer Zufuhr von Morphin kann es zur *Morphinsucht* kommen. Eine Voraussage, ob eine bestimmte Person morphinsüchtig wird oder nicht, kann niemals getroffen werden. Somit muß jeder Patient als gefährdet angesehen werden. Die Morphinsucht ist charakterisiert durch die nach der Applikation auftretende *Euphorie*, den *Morphinhunger* und die *Entziehungssymptome* bei Unterbrechung der Morphinzufuhr. Die chronische Morphinvergiftung führt zu Anämie und frühzeitiger Alterung und auf Grund der Appetitverminderung zu Gewichtsverlust. Die psychischen Symptome sind abhängig von der Differenziertheit der Persönlichkeit und dem sozialen Milieu. Das ethische Niveau des Betroffenen sinkt meistens verhältnismäßig rasch. Dabei kann die Intelligenz noch lange erhalten sein. Der Morphinhunger und die Angst vor den Entziehungssymptomen treiben die Süchtigen dazu, illegale Wege zu beschreiten, um an das Opiat zu gelangen. Das Bild des Morphinsüchtigen wird daher nicht nur von den pharmakologischen Wirkungen des Morphins bestimmt, sondern auch

¹ Lethidrone®

² Lofan®

³ Narcan®

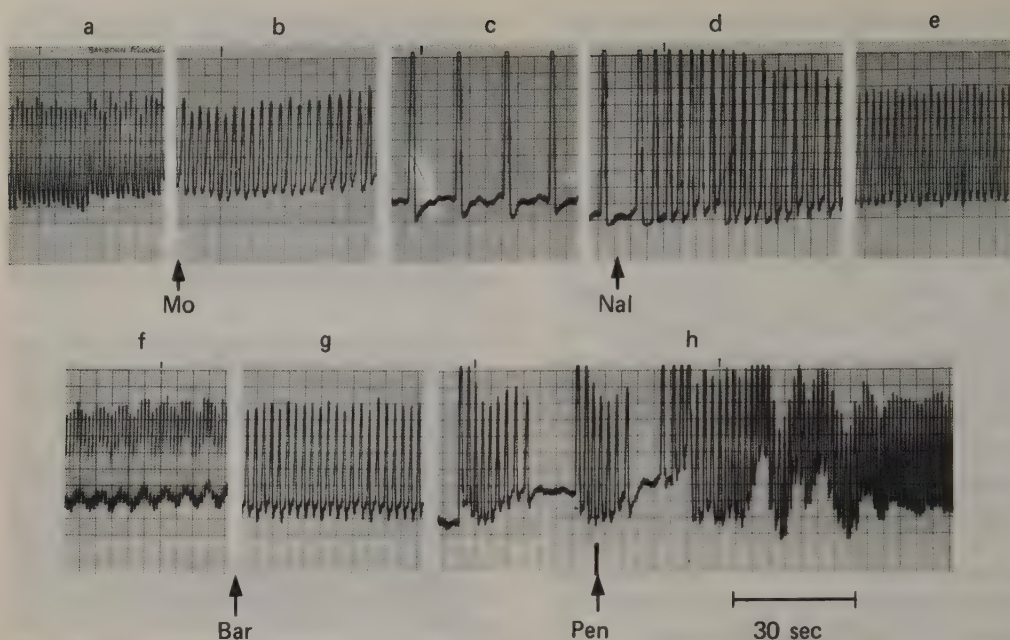


Abb. 47. Beeinflussung der Atmung durch Pharmaka. Auf einem Direktschreiber werden die Thoraxexkursionen eines Kaninchens registriert. Zwischen a und b wurden dem 2 kg schweren Kaninchen 10 mg Morphin intravenös injiziert (Mo), b sofort im Anschluß an die Zufuhr, c 5 Minuten, d 7 Minuten später. Eine ausgeprägte Hemmung des Atemzentrums ist die Folge. In d wurde 1 mg Nalorphin (Nal) intravenös verabreicht, die Atmung bessert sich sofort und erreicht einige Minuten später in e wieder die normalen Ausgangswerte. In der unteren Reihe ist ein entsprechender Versuch dargestellt, in dem zwischen f und g ein Barbiturat (Pentobarbital 90 mg intravenös) zu einer Atemdepression führt. g sofort im Anschluß an die Injektion, h 5 Minuten später (Cheyne-Stokes-Atmung). Bei Pen wurden 100 mg Pentetrazol intravenös injiziert, die Atmung erreicht die Normalwerte nach kurzer Zeit. (Beim Menschen ist die Behandlung einer Barbituratvergiftung durch Analeptika nicht optimal!)

von dem Milieu des Betreffenden und von den Möglichkeiten der Opiatbeschaffung. Da die Angehörigen der medizinischen Berufe besonders leicht an Opiate gelangen, stellt diese Berufsgruppe einen hohen Prozentsatz an Süchtigen, grobe Verstöße gegen die Legalität sind aber wohl prozentual seltener als bei Süchtigen aus niedrigem sozialen Milieu.

Entziehungssymptome treten bei Morphinsüchtigen auf, wenn die Opiatzufuhr unterbrochen wird. Sie beginnen 6 bis 12 Stunden nach der letzten Gabe mit starkem Morphinhunger. Anschließend entwickeln sich psychische und vegetative Symptome wie: Unruhe, Depression, Reizbarkeit; Schwäche, Diarrhoe, (eventuell lebensbedrohliches) Kreislaufversagen. Stenokardie, Erbrechen, Schwitzen, Tränenfluß usw. Dieser Zustand kann 1 bis 2 Wochen andauern. Durch eine Opiatzufuhr ist er jederzeit zu durchbrechen. Auch nach Nalorphin treten bei Süchtigen Entziehungssymptome auf, wenn sie unter

Opiateinfluß stehen. Nach dem Abklingen der Abstinenzsymptome ist meistens auch die Gewöhnung überwunden, das heißt, eine Euphorie kann jetzt wieder durch normale Dosen ausgelöst werden. Morphingewöhnung und die Entziehungssymptome lassen sich auch bei höher entwickelten Tieren auslösen. – Eine Entziehungskur bei Opiatsüchtigen kann nur in geschlossenen Anstalten im Zusammenhang mit einer psychotherapeutischen Behandlung durchgeführt werden; Rückfälle sind häufig. Der Versuch, Morphin-(Heroin-)Süchtige durch (orale!) Gaben von Methadon¹ einer Besserung zuzuführen, scheitert in vielen Fällen. Die Betroffenen verlieren durch die niedrig gehaltenen Dosen ihre Angst vor Entzugssymptomen, bleiben aber abhängig. Nur unter strenger psychotherapeutischer Führung kann mit einer Resozialisierung gerechnet werden.

¹ Polamidon®

Tab. 5. Zusammenstellung einiger Morphinderivate

Freiname	Handelsname	Chemische Konstitution	Therapeutische Einzeldosis
Hydrocodon	Dicodid®	Dihydrocodeinon	0,005–0,01 g p.o.
Thebacon	Acedicon®	Acetyl-dihydrocodeinon	0,0025–0,005 g p.o.
Oxycodon	Eukodal®	Dihydro-hydroxycodeinon	0,01–0,02 g s.c.
Hydromorphon	Dilaudid®	Dihydromorphinon	0,002 g s.c.
Levorphanol (vollsynthetisch)	Dromoran®	(-)-3-Hydroxy-N-methyl-morphinan	0,002 g s.c. oder p.o.
Diamorphin	Heroin	Diacetylmorphin	0,001 g nicht anzuwenden

Morphinderivate

Alle Morphinderivate, deren Konstitution, Name und therapeutische Dosis in Tabelle 5 zusammengefaßt sind, wirken qualitativ wie Morphin. Sie erzeugen ebenso wie Morphin Analgesie und Euphorie. Sie rufen Sucht hervor und ersetzen bei Morphinsüchtigen das Morphin vollständig. Dem Morphin gegenüber bieten sie generell keine Vorteile. Bei einzelnen Individuen sind manche Nebenwirkungen anderer Opiate geringer als nach Morphin, aber auch das Umgekehrte ist möglich.

Besonders hervorgehoben werden muß Diamorphin (Heroin). Die Suchtgefährdung ist sehr viel stärker als bei anderen Morphinderivaten ausgeprägt, außerdem kann es geschnupft werden. Es sollte unter keinen Bedingungen als Pharmakon angewendet werden. Entziehungskuren bei Heroinabhängigen sind fast immer erfolglos. Die besten Chancen für eine Resozialisierung bietet die ständige orale Zufuhr großer Dosen von Methadon. Die Patienten bleiben methadonabhängig.

Synthetische Opiate

Die synthetischen Substanzen Pethidin, Methadon, Ketobemidon, Dextromoramid und Levorphanol wirken wie Morphin, das heißt, sie können unter denselben Bedingungen und mit denselben Vorbehalten als Analgetika benutzt werden, wie es oben für Morphin angeführt wurde. Es sei nochmals darauf hingewiesen, daß die genannten synthetischen Opiate dieselben Nebenwirkungen wie Morphin besitzen: Lähmung des Atemzentrums, Euphorie, Suchtauslösung.

Diese Substanzen bieten gegenüber Morphin prinzipiell keinen therapeutischen Vorteil, allerdings können sie per os ohne wesentlichen Wirkungsverlust gegeben werden. Obwohl bisher alle Pharmaka, die so stark analgetisch wie Morphin wirken, atemdepressiv und suchterzeugend sind, scheint die Koppelung dieser Eigenschaften nicht zwangsläufig zu sein. – Bei akuten Vergiftungen ist Nalorphin als Antidot wirksam. Zur Befriedigung der Opiatsucht sind Morphin, die halbsynthetischen und synthetischen Opiate frei austauschbar. Dadurch ergibt sich, daß eine Sucht, die durch chronische Einnahme der synthetischen Opiate ausgelöst wird, genauso zu behandeln ist wie die Morphinsucht.

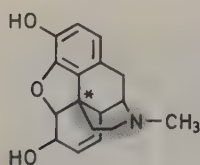
*Pethidin*¹ ist schwächer analgetisch wirksam als Morphin, die Einzeldosis für den Erwachsenen ohne Gewöhnung liegt um 0,05 g, sie ist äquivalent 0,01 g Morphin. Die Tonuserhöhung der glatten Muskulatur scheint nach Pethidin aber geringer zu sein als nach Morphin. Immerhin ist auch die Auslösung von Gallenkoliken auf Grund der Tonuserhöhung nach Pethidin berichtet worden. *Methadon*² wirkt etwas stärker als Morphin. Es ist oral gut wirksam; Nausea und Erbrechen kommen häufig vor, daher wird es üblicherweise mit einer atropinartigen Substanz kombiniert³. *Ketobemidon*⁴ ist etwa doppelt so analgetisch wirksam wie Morphin. Da die euphorisierende Wirkung besonders stark zu sein scheint, sollte diese Substanz nicht angewendet werden. Weil *Dextro-*

¹ Dolantin®

² l-Polamidon®

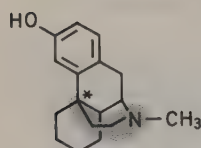
³ l-Polamidon C®

⁴ Cliradon® = 1-Methyl-4-(3'-hydroxyphenyl)-piperidyl-4-äthyl-keton

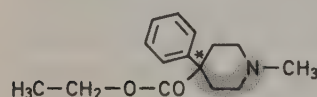


Morphin

Ther. Dosis 0,01 g

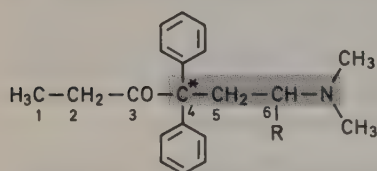
Levorphanol¹

Ther. Dosis 0,002 g

Pethidin²

1-Methyl-4-phenyl-piperidin-4-carbonsäureäthylester

Ther. Dosis 0,05 g

R = CH₃ Methadon³

6-Dimethylamino-4,4-diphenylheptanon-3

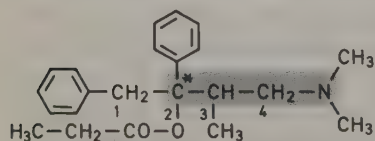
Ther. Dosis von l-Methadon 0,005 g,

entspricht 0,01 g dl-Methadon

R = H Normethadon⁴

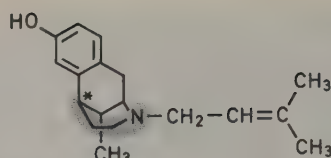
6-Dimethyl-amino-4,4-diphenyl-hexanon-3

Ther. Dosis 0,007 g

Propoxyphen⁵

4-Dimethylamino-3-methyl-2-propionyl-oxy-1,2-diphenyl-butan

Ther. Dosis 0,06 g

Pentazocin¹

1, 2, 3, 4, 5, 6-Hexahydro-6, 11-dimethyl-3-

(3-methyl-2-butenyl)-2, 6-methano-3-benzazocin-8-ol

*moramid*² nach den bisherigen Erfahrungen ebenfalls stark suchterzeugend wirkt, bietet diese Verbindung ebenfalls nur Nachteile. Das (linksdrehende) *Levorphanol*³ besitzt einen starken analgetischen Effekt, die Einzeldosis für den Erwachsenen liegt im Bereich von 1 bis 3 mg. *Levorphanol* wird von manchen Patienten vertragen, bei denen *Morphin* unverträglich ist. Die rechtsdrehende Form *Dextrophan* hat keine analgetischen und suchterzeugenden Wirkungen, hemmt aber den Hustenreflex. Das Methylderivat *Dextromethorphan* findet als Antitussivum Anwendung.

*Propoxyphen*⁴ ist chemisch nahe verwandt mit *Methadon* (s. Formeln), seine analgetische Wirkung ist schwach und entspricht etwa der des *Codein* oder der *Acetylsalicylsäure*. Fälle von Abhängigkeit kommen sehr selten vor.

*Pentazocin*⁴ enthält in seinem Molekül noch große Teile des *Morphingerüsts*, die N-ständige Seitenkette besteht aber aus dem *Dimethylallyl-Rest*. Die Substanz wirkt analgetisch wie *Morphin*, aber der Seitenkette ist wohl zuzuschreiben, daß an Stelle der euphorisierenden eher eine *dysphorische Wirkungskomponente* vorhanden ist, wie sie ausgeprägt bei den allylsubstituierten Opiaten (z. B. *Nalorphen*) nachzuweisen ist. Auf Grund dieser Eigenschaften ist bei dieser Substanz, jedenfalls bei oraler Zufuhr, nicht mit der Ausbildung einer Abhängigkeit zu rechnen. Damit scheint diese Verbindung einen wirklichen Fortschritt im Vergleich zu den bisherigen halb- und vollsynthetischen Opiaten darzustellen. Die Nebenwirkungen entsprechen etwa denen von *Morphin*, z. B. *Nausea* und *Erbrechen*. Bei Überdosierung wird das Atemzentrum gehemmt, *Nalorphen* ist kein Antidot. Bei schweren Schmerzen ist die Einzeldosis per os 50 (bis 100) mg.

¹ Fortral®² Jetrium®, Palfium® = α,α-Di-phenyl-β-methyl-β-morpholino-butyrylpyrrolidin³ Dromoran®⁴ Darvon®, Develin®, Doloxene®, Erantin®¹ Dromoran®² Dolantin®³ l-Polamidon®⁴ Wirkstoff aus Ticarda®⁵ Darvon®, Doloxene®

Develin®, Erantin®

Opium

Außer 10% Morphin enthält Opium die auf S.116 genannten Nebenalkaloide. Wird eine analgetische Wirkung benötigt, so ist das Reinalkaloid Morphin dem Opium vorzuziehen. Wenn zusätzlich Papaverinwirkungen gewünscht werden, und dies wäre bei allen Schmerzzuständen, die mit Spasmen der glatten Muskulatur einhergehen, der Fall, sind injizierbare Opiumpräparate¹ anwendbar. Opium wird in kleinen Dosen noch zur Ruhigstellung des Darmes verwendet; denn die Droge Opium veranlaßt nicht wie Morphin eine spastische, sondern auf Grund des Nebenalkaloidgehaltes (Papaverin) eine atonische Obstipation. Für diese Indikation werden vom Opium Einzeldosen von 0,05 bis 0,1 g bzw. von der Tinctura Opii 0,5 bis 1 g bei Erwachsenen benötigt.

Anhang

Antitussiva

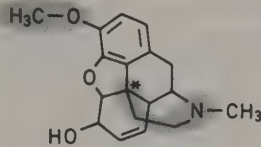
Hustenstillende Mittel oder Antitussiva sind Pharmaka, die den Hustenreflex im Scheitelpunkt des Reflexbogens (Hustenzentrum) hemmen. Der Husten kann peripher sowohl durch eine Irritation der Bronchialschleimhäute als auch durch eine Bronchokonstriktion ausgelöst werden. Ein zentral bedingter Husten kommt ebenfalls vor. Die Antitussiva sind zur Unterdrückung von trockenem Reizhusten, nicht dagegen beim Vorliegen größerer Mengen von Bronchialsekret indiziert.

Die Wirksamkeit von Antitussiva läßt sich beim Menschen durch Unterdrücken von Hustenstößen testen, die durch Einatmen von 5- bis 25%igen Zitronensäurelösungen ausgelöst werden.

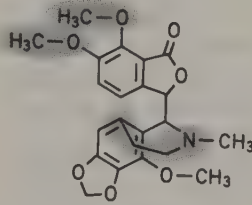
Wie oben bei der Besprechung der aktiven Gruppen im Morphinmolekül ausgeführt wurde, wird durch Alkylierung der phenolischen OH-Gruppe die analgetische Wirkung des Moleküls erheblich abgeschwächt. Die Hemmung des Hustenzentrums bleibt aber weitgehend erhalten. Dadurch ergeben sich Substanzen, die einen ausgezeichneten antitussiven Effekt besitzen.

Bei *Codein* (Methylmorphin) steht in therapeutischen Dosen (0,03 bis 0,05 g für den Erwachsenen) die hemmende Wirkung auf das Hustenzentrum stark im Vordergrund. Der analgetische Effekt ist nur schwach ausgeprägt, Euphorie und Codeinsucht kommen bei oraler Zufuhr praktisch nicht

vor. Die Nebenwirkungen, die bei der Anwendung von Codein als Antitussivum stören können, sind gelegentlich schwache Obstipation, Nausea und Atemdepression. – Die Injektion großer Mengen von Codein kann Opiatsüchtige befriedigen, da im Organismus durch *Demethylierung* kleine Mengen von *Morphin* entstehen. Der analgetische Effekt des Codein wird in einer Reihe von Mischpräparaten durch Kombination mit anderen Analgetika ausgenutzt.



Codein
Methylmorphin



Narcotin
Noscapin

*Dextromethorphan*¹ hat keine analgetische Komponente und erzeugt keine Sucht, der antitussive Effekt ist gut (0,015 bis 0,03 g). Nebenwirkungen sind selten. *Narcotin*² (Noscapin) ist gut hustenstillend (0,05 bis 0,1 g), ohne die Darmfunktion und das Atemzentrum zu beeinträchtigen.

Normethadon (s. im Formelbild die Ähnlichkeit mit Methadon), das zusammen mit einem Sympathomimetikum als Antitussivum im Handel ist³, hat typische Opiatwirkungen: neben Euphorie und Suchterzeugung, Analgesie und Atemdepression bewirkt es auch eine Hemmung des Hustenzentrums.

¹ Romilar® (nicht in der BRD)

³ Ticarda®

² Lyobex®

¹ Pantopon®

Expektorantien

Substanzen, die durch Verflüssigung des Bronchialsekretes (Sekretolytika) oder durch verstärkten Abtransport des Bronchialschleimes (Sekretomotorika) eine verstärkte Expektorations auslösen, werden in dieser Arzneimittelgruppe zusammengefaßt. Ihre Anwendung ist meistens rein empirisch, der Wirkungsmechanismus ist nicht immer belegt. Sie wirken nur nach reichlicher Flüssigkeitszufuhr.

Der Wirkungsmechanismus für eine Reihe von Substanzen ist wahrscheinlich in einer Magenschleimhautreizung zu suchen, die reflektorisch zu einer Vaguserregung führt (Steigerung der Bronchialsekretion). Vermutlich wirken verschiedene Salze (z. B. Ammoniumchlorid) und die saponinhaltigen Drogen auf diesem Wege (Radix Senegae, Radix Saponariae, Radix Primulae). Zuckerhaltige Präparate mögen über eine reflektorische Sekretionssteigerung von der Mundschleimhaut her wirken (Malzzucker, Succus Liquiritiae). Brechmittel, wie zum Beispiel Radix Ipecacuanhae wirken durch Reizung der Magenschleimhaut expektorierend, zum Teil aber auch, weil zum Syndrom der

Nausea eine Sekretionssteigerung der Bronchialdrüsen gehört. Ätherische Öle zeigen einen schwachen spasmolytischen Effekt (Oleum Thymi, Oleum Anisi, Oleum Eucalypti). Eine Kombination von Expektorantien mit Antitussiva empfiehlt sich nicht, da die Herausförderung von Bronchialschleim immer auf einen funktionierenden Hustenreflex angewiesen ist.

Mucolytika. Aerosole von N-Acetylcystein-Lösungen¹ (10 -bis 20%ig) verflüssigen zähen Bronchialschleim zum Beispiel bei Bronchiektasien. Der Wirkungsmechanismus beruht wahrscheinlich auf einer Disulfidbrückenspaltung der großen Schleimstoffmoleküle, dies verringert die Viskosität des Bronchialschleimes. Gleichfalls schleimlösend nach Inhalation und in großen Dosen auch nach oralen Gaben (3mal täglich 16 mg) wirkt auch Bromhexin².

¹ Mucolytikum Lappe®

² Bisolvon® = N-Cyclohexyl-N-methyl-(2-amino-3,5-dibrombenzyl)-ammoniumchlorid

IV. Gehirn

Hypnotika

Die Gruppe der Hypnotika oder Schlafmittel ist keine scharf abgegrenzte Arzneimittelgruppe, es handelt sich vielmehr um einen „quantitativen Begriff“: wird die richtige Dosis gewählt, so wirken die Schlafmittel hypnotisch, in geringen Mengen nur sedativ und in größeren Dosen narkotisch. Die Barbiturate sind ein Beispiel dafür: in kleinen Dosen (0,015 g) ist Phenobarbital¹ ein Sedativum und in höheren (0,2 g) ein stark wirksames Hypnotikum. Orale Zufuhr von 0,25 g Hexobarbital² wirkt hypnotisch, die intravenöse Applikation von 0,5 g Hexobarbitalnatrium ruft eine Nar-kose hervor. Somit läßt sich feststellen, daß jedes Hypnotikum bei entsprechender Dosierung als Sedativum zu verwenden ist. Dieser Satz ist jedoch nicht umkehrbar, da Pharmaka gefunden worden sind, die relativ wenig hypnotisch und nicht narkotisch wirken. Diese Substanzen werden nicht mit dem (altmodischen) Terminus Sedativa bezeichnet, sondern Tranquillantien (oder ähnlich) genannt und zu den Psychopharmaka gezählt. Wir besprechen daher die Sedativa unter dem Oberbegriff Psychopharmaka (s. S. 157).

Über den Schlaf, seine Ursachen, Steuerung und pathologische Störungen ist wenig bekannt. Doch haben elektrophysiologische Aufzeichnungen im Elektroenzephalogramm (EEG) und im Elektrookulogramm (EOG) die Erkenntnisse über die orthodoxen und paradoxen (spontane Augenbewegungen = REM = rapid eye movement) Schlafphasen auch einige Aufschlüsse über Schlafstörungen ergeben. So können 4 Stadien in der Tiefe des orthodoxen Schlafes gemessen werden. Die REM-Phasen scheinen Perioden erhöhter zerebraler Aktivität während des Schlafes darzustellen, in denen auch die Träume erlebt werden. Sie treten im Abstand von ca. 90 Minuten auf und machen 20–25% der Schlafzeit aus. Diese Phasen sind für die regenerative Funktion des

Schlafes wohl von ebenso großer Bedeutung wie die Perioden des orthodoxen Schlafes. Ständige Unterdrückung des REM-Schlafes führt zu psychischen Störungen (evtl. Auftreten von psychotischen Symptomen). Hypnotika in üblicher Dosierung beeinflussen die REM-Phasen unterschiedlich: Barbiturate (und ähnlich strukturierte Substanzen) hemmen die REM-Perioden, Chloralhydrat und Benzodiazepinderivate in mäßigen Dosen lassen diese Schlafphasen unbeeinflusst. Nach abruptem Absetzen von Barbituraten treten die REM-Phasen für lange Zeit verstärkt auf (gehäuftes Auftreten von Angstträumen). Bestand vor dem Absetzen eine echte körperliche Abhängigkeit von den Barbituraten, kann sogar ein Delirium ausgelöst werden.

Indikation. Ein Mensch ist nicht voll leistungsfähig, wenn eine chronische Schlafstörung vorliegt. Er muß ärztlich betreut und eventuell mit einem Schlafmittel behandelt werden. Bevor der Arzt Hypnotika verschreibt, sollte er versuchen, die Ursache der Schlafstörung zu erkennen. Diese kann sehr verschiedene Gründe haben, von denen einige angedeutet seien: schmerzhaft Zustände; inadäquate Umgebung zum Schlafen (zu laut, zu hell, zu warm usw.); ungesunde Lebensführung (zuviel erregende Mittel während des Tages, zu wenig körperliche Tätigkeit, zu große und zu schwer verdauliche Mahlzeiten während des Abends usw.); internistische (Herzinsuffizienz usw.), psychopathologische oder neurologische Prozesse. Die aufgezählten Ursachen erfordern primär eine kausale Therapie. Hiervon sind Schlafstörungen zu trennen, die durch geistige oder seelische Inanspruchnahme eines Menschen bedingt sind, die nicht ohne weiteres abgestellt werden können. Hierzu ist zum Beispiel die starke Anspannung, die manche Berufe im modernen Leben mit sich bringen (Managertum), oder seeli-

¹ Luminaletten® bzw. Luminal®, Phenaemaletten® bzw. Phenaemal®

² Evipan®

scher Schmerz zu zählen. Grundsätzlich sollten Hypnotika erst verordnet werden, wenn eine kausale Therapie nicht möglich ist oder nicht erfolgreich war. Wenn eine chronische Zufuhr von Hypnotika nicht umgangen werden kann, so sollte wenigstens von Zeit zu Zeit das Mittel gewechselt werden. Das neue Pharmakon müßte einer völlig anderen chemischen Gruppe angehören. Da die meisten bisher verwendeten Schlafmittel chemisch mehr oder minder den Barbituraten nahestehen, ist die Ausnutzung der hypnotischen Wirkung einiger Tranquillantien eventuell zu empfehlen, so z.B. aus der Gruppe der Benzodiazepinderivate Nitrazepam (S.132). Gerade bei der oft mit Verzweiflung verbundenen Angst infolge chronischer Schlaflosigkeit dürften diese Mittel besonders geeignet sein. Andererseits kann es nach mäßig langer Anwendung von Schlafmitteln viele Wochen dauern, bis der Schlafrhythmus und andere neurophysiologische Funktionen wieder normal sind.

Je nachdem, ob das Einschlafen oder das Durchschlafen erschwert ist, werden Einschlaf- und Durchschlafstörungen unterschieden. Diese beiden Typen erfordern unterschiedliche Pharmaka. Um das Einschlafen zu erleichtern, genügen kurzwirksame Pharmaka mit schnellem Wirkungseintritt; zur Therapie von Durchschlafstörungen bedarf es länger wirksamer Substanzen, der Wirkungseintritt kann dann verzögert sein.

Alkohole

Äthanol hat in Abhängigkeit von der eingenommenen Menge hypnotische und narkotische Wirkungen. Bei manchen Menschen ruft Äthylalkohol Erregungssymptome hervor, die manchen Symptomen des Exzitationsstadiums von Äthernarkosen vergleichbar sind. Auf Grund seiner Eigenschaften läßt sich Äthanol nur selten als Hypnotikum gebrauchen. Es sei darauf hingewiesen, daß die verschiedenartigen alkoholischen Genußmittel bei ein und demselben Menschen recht unterschiedlich wirken können. Dies liegt nicht am Äthanolgehalt, sondern an den Substanzen, die zusätzlich in den Getränken enthalten sind. So wirkt Bier im allgemeinen eher sedativ, während manche Weine eher erregen. Als Genußgift besitzt Alkohol toxikologisches Interesse, er wird daher im toxikologischen Abschnitt ausführlich besprochen (s. S. 287). Stärker wirksam als Äthanol ist Paraldehyd, ein Polymeres aus 3 Molekülen Acetaldehyd. In der Dosierung 3 bis 10 ml (Reinsub-

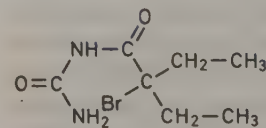
stanz) oral, rektal oder intramuskulär in entsprechender Verdünnung appliziert, ist diese Substanz sehr gut zu verwenden, um agitierte Kranke zu sedieren.

Durch Einführung von Halogenatomen in Alkohole entstehen hypnotisch wirksamere Verbindungen (s. auch bei „Narkotika“ Chloroform, S.137). Das Hydrat eines chlorhaltigen Aldehyd, das ein gutes Schlafmittel darstellt, ist Chloralhydrat, es wird im Organismus in Trichloräthanol umgewandelt. Die hypnotische Dosis bei Erwachsenen beträgt 0,5 bis 1,5 g (vgl. mit der äquieffektiven Dosis von Äthanol: etwa 20 g!), Chloralhydrat wird schnell vom Intestinaltrakt resorbiert, die Wirkungsdauer beträgt etwa 5 Stunden, am Morgen ist der Patient frei von Katersymptomen. Ein Nachteil des Chloralhydrats ist die schleimhautreizende Wirkung, es sollte daher zweckmäßigerweise mit einem Emulgens (Tragant, Haferschleim, Milch) oder in Kapseln¹ verordnet werden. Neben der oralen Applikation ist auch die rektale Verabreichung möglich. Chloralhydrat verliert bei täglicher Zufuhr schnell an Wirksamkeit. – Da halogenhaltige Kohlenwasserstoffe leberschädigend wirken können, ist Chloralhydrat bei Lebererkrankungen kontraindiziert, auch bei Herzinsuffizienzen soll es nicht gegeben werden. Auf Grund der lokalen Reizwirkung ist eine orale Anwendung bei Magenkrankungen ebenfalls nicht angezeigt. – Die akute Chloralhydratvergiftung (nach Dosen von 3,0 bis 5,0 g und mehr) ähnelt der anderer Schlafmittel, wegen der guten Resorbierbarkeit setzt sie aber sehr schnell ein. Die Chloralhydratintoxikation wird genauso behandelt wie die anderen Schlafmittelvergiftungen (s. S.129).

Harnstoffderivate

Monoureide

Im Gegensatz zu den zyklisierten Harnstoffderivaten (z. B. Barbituraten) faßt man die folgenden Substanzen als Monoureide zusammen: Carbromal, Bromisoval. Carbromal² und Bromisoval³ sind als intakte Moleküle



Carbromal
α-Brom-diäthyl-acetyl-harnstoff

¹ Chloralduurat®

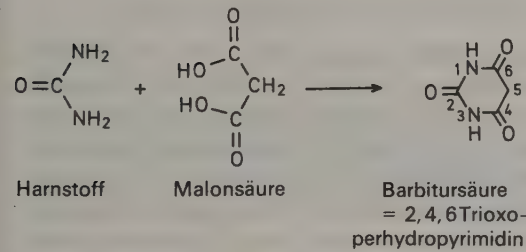
² Adalin® bzw. im Kombinationspräparat Doroma® zusammen mit Promethazin

³ Bromural® = α-Brom-isovalerianylharnstoff

leichte Schlafmittel, sie werden schnell vom Magen-Darm-Kanal resorbiert; die Wirkung hält 3 bis 4 Stunden an, allerdings beträgt die Halbwertszeit des z. T. freigesetzten Broms, jetzt als Brom-Ion vorliegend, etwa 12 Tage, so daß mit einer Kumulation von Bromid zu rechnen ist. Es werden 0,5 bis 1,5 g als Einzeldosis benötigt. Nebenwirkungen treten bei normaler Dosierung selten auf. Allerdings sind nach Carbromal Fälle von Purpura beobachtet worden. Die beiden Substanzen sind geeignet, leichte Schlafstörungen zu behandeln. Ebenso wie Barbiturate können auch diese Substanzen in seltenen Fällen zur Gewohnheitsbildung führen. Vor einer chronischen Zufuhr muß wegen der Gefahr des Bromismus gewarnt werden. Die Mono-ureide werden zunehmend häufiger gebraucht, weil andere Gruppen von Schlafmitteln rezeptpflichtig geworden sind. Es sei daher auf die wesentlichen Symptome des Bromismus hingewiesen: Akne, Schnupfen, Konjunktivitis, zentralnervöse Symptome wie Apathie, Ataxie, Depressionen.

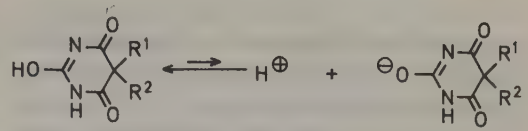
Barbitursäurederivate

Barbitursäure kann als Kondensationsprodukt von Harnstoff und Malonsäure aufgefaßt (und synthetisiert) werden:

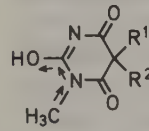


Die Barbitursäure ist weitgehend dissoziiert und daher eine starke Säure, sie übertrifft die Essigsäure. Die *hypnotische und narkotische Wirkung* der Barbiturate ist an die *freie, nichtdissoziierte Säure* gebunden, die ionisierte Form ist pharmakologisch unwirksam. Die starke Dissoziation der Barbitursäure erklärt, weshalb diese Säure selbst unwirksam ist. Werden die Wasserstoffatome des Kohlenstoffatoms 5 substituiert, so wird die Resonanz im Pyrimidinring verhindert, der Sauerstoff an Kohlenstoffatom 2 bleibt stärker ne-

gativ, die Dissoziation des Wasserstoffatoms wird zurückgedrängt:

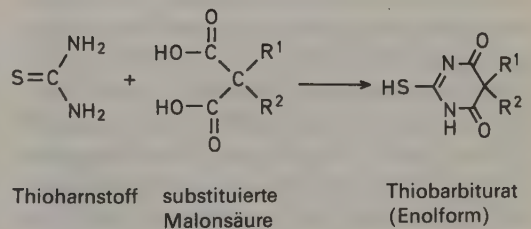


Durch einen zusätzlichen Eingriff am Molekül kann die Dissoziation des Barbiturates weiter reduziert werden. Dazu wird zum Beispiel der elektronenabstoßende (positiv induktive) Effekt einer Methylgruppe am Stickstoffatom 3 benutzt:



Zu diesem Typ der N-substituierten Barbiturate gehören die schnell und stark wirksamen Verbindungen Hexobarbital¹ und Methylphenobarbital².

Wie vorstehend ausgeführt wurde, ist ein Barbiturat nur als undissoziierte Säure pharmakologisch wirksam. Wahrscheinlich ist die unterschiedliche Fettlöslichkeit der undissoziierten Säure und des Barbiturat-Ion die Ursache für diese Erscheinung, denn nur die Säure besitzt eine genügende Lipidlöslichkeit, um die Wirkorte zu erreichen. Eine andere Möglichkeit, die Fettlöslichkeit zu erhöhen, besteht darin, statt vom Harnstoff auszugehen, Thioharnstoffderivate zu benutzen:



¹ Evipan®

² Prominal®

Der Wirkungseintritt der Thiobarbiturate ist sehr schnell, die Wirkungsdauer ebenfalls auf Grund der guten Lipidlöslichkeit sehr kurz.

Der Effekt der Barbiturate wird von der Art der Substituenten am Kohlenstoffatom 5 beeinflusst. Ansteigende Kettenlänge bis zu 5 bis 6 Kohlenstoffatomen verstärkt die Wirksamkeit und vermindert die Wirkungsdauer; ungesättigte kurze Ketten sind wirksamer als vergleichbare gesättigte Substituenten. Verzweigte Ketten und zyklische Substituenten verkürzen die Wirkungsdauer. Sehr langkettige aliphatische Substituenten am Kohlenstoffatom 5 oder Substitution an den zwei Stickstoffatomen 1 und 3 führen zu Verbindungen, die nicht mehr hypnotisch, sondern erregend wirken (z. B. (+)-5-[1,3-Dimethyl-butyl]-5-äthyl-barbitursäure, während die (-)-Form hypnotisch wirkt).

Wirkung der Barbiturate

Alle in die Therapie eingeführten Barbiturate wirken gleichartig, sie unterscheiden sich nur quantitativ. Ihre Hauptwirkung ist eine Hemmung des Zentralnervensystems, die als *sedative*, *hypnotische* oder *narkotische Wirkung* ausgenützt wird. Selbst bei Dosen, die ausgesprochen hypnotisch wirken, werden Funktionen anderer Organe kaum beeinträchtigt. Trotz sehr zahlreicher Untersuchungen mit biochemischer und physikalischer Methodik ist es bisher nicht gelungen, den eigentlichen Wirkungsmechanismus der Barbiturate und verwandter Hypnotika aufzuklären. Einige Befunde sprechen dafür, daß die Ionenpermeabilitäten während des Erregungsvorganges der Hirnzellen spezifisch gehemmt werden.

Zu der zentralen Wirkung gehört auch eine *antikonvulsive Wirkungskomponente* der Barbiturate, die dosisabhängig ist und therapeutisch zur Behandlung von motorischen Übererregbarkeitszuständen (epileptischer Krampf, Vergiftungen mit Lokalanästhetika, etc.) ausgenutzt werden kann. Ein mehr spezifischer, *antiepileptischer Effekt* ist nur wenigen Barbituraten eigen (Methylphenobarbital¹ und Phenobarbital²). Die

Barbiturate besitzen *keine analgetische Komponente*, sind also keine Schmerzmittel. Unter bestimmten Bedingungen mag sogar eine Hyperalgesie auftreten. Im Rückenmark werden die Interneurone gehemmt, erst sehr hohe Konzentrationen unterdrücken die *spinalen Reflexe*. Die Barbiturate hemmen die Tätigkeit des *Atemzentrums*; bei rein hypnotischen Dosen spielt dieser Effekt noch keine Rolle (Vorsicht jedoch bei chronischem Emphysem).

Wahl der einzelnen Barbiturate

Je nach dem Typ der Schlafstörung ist als Hypnotikum ein Einschlaf- oder Durchschlafmittel zu wählen. Bei den Durchschlafmitteln wiederum spielt eine Rolle, wie lange ein Barbiturat wirken soll oder darf. So muß bei einem berufstätigen Menschen damit gerechnet werden, daß er nach 7 Stunden Schlaf frisch in den Beruf gehen sollte. Die Tabelle 6 stellt die wichtigsten Barbiturate unter dem Gesichtspunkt der Indikation zusammen. Aus der großen Anzahl von Derivaten (viel mehr als 1000), die untersucht sind, haben sich nur wenige wirklich für die praktische Medizin als notwendig erwiesen.

Stoffwechsel der Barbiturate im Organ

Die Barbiturate als Säuren oder Salze werden vom Magen-Darm-Kanal gut resorbiert. Im Blut werden sie in verschiedenem Ausmaß an Eiweiße gebunden. Nur die N-alkylierten Derivate und die Thiobarbiturate sind besonders gut lipidlöslich (über die dadurch bedingten Umverteilungsphänomene, s. S.140). Die übrigen Barbiturate verschwinden aus dem Körper durch Abbau und renale Ausscheidung; die Menge, die unverändert ausgeschieden wird, ist für die einzelnen Barbiturate sehr unterschiedlich. So werden vom Barbital¹ bis zu 90% unverändert, vom Hexobarbital² wird so gut wie nichts unverändert ausgeschieden. Der chemische Umbau der Barbiturate findet vorwiegend in der Leber statt. Folgende Abbauprozesse sind bekanntgeworden: 1. Oxidation und Desalkylierung der Seitenketten (in 5-Stellung), 2. Verlust des Alkylrestes vom

¹ Prominal®

² Luminal® Phenaemal®

¹ Medinal®, Veronal®

² Evipan®

Stickstoff, 3. in quantitativ geringem Ausmaß Ringspaltung und 4. bei den Thiobarbituraten eine Desulfurierung. Die Entgiftungsgeschwindigkeit ist sehr unterschiedlich für die einzelnen Derivate: das eine Extrem ist Phenobarbital bzw. Barbitol, deren Konzentrationen im Organismus nur um etwa 15 bzw. 20% pro Tag fallen, das andere zum Beispiel Hexobarbital, dessen Abbau und Ausscheidung im Bereich von Stunden abgelaufen ist. Nach wiederholter Zufuhr werden die meisten Barbiturate schneller abgebaut als nach der ersten Gabe. Die Ursache hierfür liegt in einer Aktivitätszunahme der entsprechenden Fermente (*Enzyminduktion*, S. 257). Dieser Mechanismus führt zu der *Barbituratgewöhnung*. Die Enzyminduktion ist einer der wenigen geklärten Grundvorgänge, die eine Gewöhnung bedingen. Da diese Enzyme recht unspezifisch sind, werden neben Barbituraten auch Substanzen aus anderen chemischen Gruppen, so auch körpereigene, schneller inaktiviert.

Nebenwirkung der Barbiturate

Nach hypnotischen Dosen sind Nebenwirkungen selten. Es können gelegentlich *allergische Überempfindlichkeitsreaktionen* (Hautödeme, Arzneimittel-exantheme etc.) auftreten. Nach Phenobarbital¹ sind Fälle von exfoliativer Dermatitis vorgekommen. – Bei überempfindlichen Personen können schon kleine Dosen zu langdauernden Katersymptomen führen. Bei intermittierender *Porphyrie* sind Barbiturate absolut kontraindiziert, da durch die Hemmung der δ -Amino-Lävalinsäure-Synthetase die Porphyrinkörper-Entstehung ansteigt.

Bei manchen Menschen wirken Barbiturate nicht sedativ-hypnotisch, sondern *erregend*. Die Erregung kann eine *euphorische* Komponente enthalten; damit sind die notwendigen Charakteristika für die Auslösung einer Sucht gegeben, die in zunehmendem Maße vorkommt. Barbituratsüchtige nehmen die Schlafmittel wegen der bei ihnen auftretenden Euphorie und Erregung und versuchen, die Symptome der zentralen Hemmung (wie Ataxie, Sprachstörung etc.) durch Psycho-

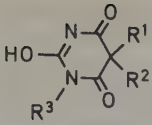
analeptika zu kompensieren. Die Tatsache, daß zentralhemmende Substanzen auch erregend wirken können, ist nicht so überraschend wie es auf den ersten Blick aussehen mag. So wirken normale Barbiturate bei manchen Tierarten erregend; Narkotika rufen in niedriger Dosierung ebenfalls eine Erregung hervor (Exzitationsstadium); bestimmte Barbitursäurederivate exzitieren (s. S. 128) und ein chemisch nahe verwandtes β -substituiertes Glutarsäureimid wurde als Analeptikum verwendet. Die hemmenden und erregenden Wirkungen liegen somit „dicht beieinander“.

Barbituratvergiftung

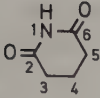
Da die Barbiturate leicht zugänglich sind, kommen *akzidentelle* und vor allem *suizidale Barbituratvergiftungen* relativ häufig vor. Die Schwere der Vergiftung hängt natürlich von der aufgenommenen Dosis ab, typische Symptome sind 1. die Bewußtlosigkeit (der ein delirantes Erregungsstadium vorausgehen kann), 2. die zentrale Atemhemmung mit Sauerstoffmangelsymptomen, 3. ein Kreislaufversagen erst im letzten Stadium der Vergiftung; 4. andere Körperfunktionen werden sekundär beeinflußt, wie die Nierenfunktion, die meistens eingeschränkt ist, oder die Körpertemperatur, die abfällt, aber auch infolge einer Bronchopneumonie ansteigen kann. Der Tod tritt je nach Lage des Falles (verwendetes Barbiturat, Dosis, Gesundheitszustand des Vergifteten) nach 12 Stunden bis 4 Tagen an Gewebsanoxie, Kreislaufinsuffizienz, Störungen im Wasser- und Elektrolythaushalt oder Bronchopneumonie ein. Die Prognose ist unter anderem sehr stark davon abhängig, wieviel Zeit zwischen Einnahme des Barbiturates und Beginn der Therapie verstreicht.

Das unmittelbare Ziel der *Therapie* besteht darin, die Gefährdung des Vergifteten durch die *zentrale Atemlähmung* zu beseitigen. Die wichtigsten Maßnahmen sind die künstliche Beatmung (mit Sauerstoff) und die Freihaltung der Atemwege. Der Kreislauf sollte ständig überwacht und eventuell symptomatisch behandelt werden. Bei drohendem oder eingetretenem Schock sind Plasmainfusionen indiziert. Eine Magenspülung zur Entfernung des aufgenommenen Barbiturates

¹ Luminal®, Phenaemal®

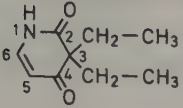


Barbitursäurederivate
(Pyrimidinderivate)
(s. Tab. 6)

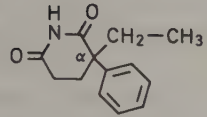


Glutarsäureimid
2,6-Dioxo-piperidin

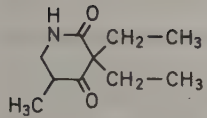
Piperidinderivate



Pyrithyldion¹
2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5,6-
dehydro-piperidin

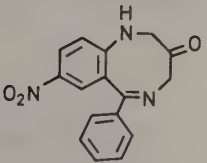


Glutethimid²
 α -Äthyl- α -phenyl-glutar-
säureimid oder
2,6-Dioxo-3-äthyl-
3-phenyl-piperidin



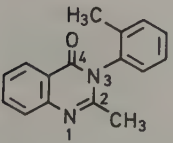
Methyprylon³
2,4-Dioxo-3,3-diäthyl-5-
methyl-piperidin

Benzodiazepinderivat



Nitrazepam⁴
7-Nitro-5-phenyl-
1,2-dihydro-3H-1,4
benzodiazepin-2-on

Chinazolinonderivat



Methaqualon⁵
2-Methyl-3-o-tolyl-4-(3H)-
chinazolinon

nigen Behandlung mit Analeptika sehr viel günstiger geworden. (In den skandinavischen Ländern konnte die Letalität auf ein Zehntel der früher üblichen herabgedrückt werden.)

Chronischer Schlafmittelabusus

Hier sind zwei verschiedene Zustände zu unterscheiden: 1. Patienten, die auf Hypnotika normal reagieren, aber die *Gewohnheit* angenommen haben, jede Nacht größere Mengen einzunehmen („*Gewohnheitsbildung*“), und 2. Menschen, die sich nach Einnahme von Schlafmitteln abnorm verhalten, d.h. in einen euphorischen Zustand geraten und dementsprechend *süchtig* werden können. Das unter 1. beschriebene Verhalten ist relativ harmlos; es wird eigentlich immer gelingen, den Patienten von dieser schlechten Angewohnheit zu befreien. Sehr viel ernster zu beurteilen ist eine echte *Barbiturat-* oder *Schlafmittelsucht*. Sie weist als echte Sucht die Gewöhnung (Notwendigkeit der Dosissteigerung), den Medikamentenhunger und die Entziehungssymptome auf: Angst, Schwäche, Nausea, Tremor, epileptiforme Krämpfe. Die Behandlung hat zweckmäßigerweise auf einer psychiatrischen Abteilung zu erfolgen. Die Süchtigen können in seltenen Fällen an einem Delirium tremens erkranken, dessen Symptome nicht von einem Alkoholdelir zu unterscheiden sind.

Piperidinderivate

Die Schlafmittel Glutethimid¹, Methyprylon², Pyrithyldion³ (s. Formelbilder) wirken qualitativ wie Barbiturate; die für die hypnotische Wirkung notwendigen Dosen liegen bei 0,2 bis 0,5 g. Sie sind also absolut etwas schwächer wirksam als die vergleichbaren mittellang wirksamen Barbiturate; Vorteile gegenüber den Barbituraten scheinen diese drei Verbindungen nicht zu besitzen, zumal bei chronischem Gebrauch sich gleichfalls eine Abhängigkeit mit allen Folgen entwickeln kann.

¹ Persedon®

³ Noludar®

² Doriden®

⁴ Mogadan®, Mogadon®

⁵ Dormigoo®, Normi-Nox®, Revonal®, Methaqualon ist weiterhin in mehr als 30 Kombinationspräparaten enthalten.

¹ Doriden®

² Noludar®

³ Persedon®

Chinazolinonderivate

Methaqualon¹ ist ein Schlafmittel, das einer völlig anderen chemischen Gruppe angehört. Die pharmakologischen Wirkungen sind denen der Barbiturate ähnlich, es kann zu den mittellang wirkenden Hypnotika gerechnet werden. Die Substanz löst gelegentlich Symptome gesteigerter Erregung aus. Bei Vergiftungen stehen, im Gegensatz zu anderen Schlafmittelvergiftungen, Hypermotorik, Hyperreflexie und Krämpfe im Vordergrund, dadurch wird die Therapie dieser Vergiftung schwierig.

Möglicherweise im Zusammenhang mit der erregenden Komponente steht der Mißbrauch von Methaqualon in Kombination mit Alkohol, Opiaten etc. Abhängigkeit, Entziehungssymptome und Delirium tremens kommen vor. Nach längerem Gebrauch von

Methaqualon sind Polyneuropathien beschrieben worden, deren erste Symptome Parästhesien und motorische Schwäche in der unteren Extremität sind. Schwere Zwischenfälle sind bei gleichzeitiger Einnahme von Methaqualon-haltigen Präparaten und Alkohol aufgetreten. – Methaqualon sollte nicht mehr verordnet werden.

Benzodiazepinderivat

Das dem Tranquillans Diazepam nahestehende Nitrazepam¹ kann mit Erfolg als Hypnotikum verwendet werden. Die Einzeldosis liegt bei 5 bis 10 mg.

Pharmaka gegen Agitiertheit

Scopolamin

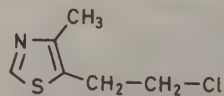
Dieses Alkaloid hat neben seiner parasympatholytischen Wirkung (S.13) einen ausgeprägten dämpfenden Effekt, der zur Beruhigung von erregten Geisteskranken ausgenutzt werden kann (Dosierung für diesen Zweck etwa 1 mg mehrmals täglich subkutan). Meistens tritt ein Dämmerzustand mit Apathie und nachfolgender retrograder Amnesie auf („Wahrheitsserum“ der Laienpresse). Ausnahmsweise können auch einmal Erregungssymptome vorkommen. Der Angriffspunkt liegt wohl im Hirnstamm; hierfür spricht auch die günstige Wirkung des Scopolamin beim Parkinsonismus (s. S.102).

Chlorethiazol = *Hemineurin*

Bei pharmakologischen Untersuchungen über die Bruchstücke von Thiamin zeigten einige Thiazolderivate zentral dämpfende Effekte. Die Substanz mit der günstigsten therapeutischen Wirkung ist Chlorethiazol. Als Indikation gelten vor allem Erregungszustände bei Delirium tremens und Zerebralsklerose. Auch bei Agitiertheit anderer Genese kann das Mittel versucht werden.

¹ Dormigoa®, Normi-Nox®, Revonal®

Chlorethiazol ist bei Delirium tremens allen anderen Behandlungsmethoden überlegen. Es kann per os in Tagesdosen von 5 bis 8 g oder mit großer Vorsicht als intravenöse Dauerinfusion gegeben werden. Bei sehr hoher Dosierung können Atemdepressionen auftreten, die eine künstliche Beatmung notwendig machen. Bei intravenöser Zufuhr kann der systolische Blutdruck um 10 bis 20 mm Hg absinken.



Chlorethiazol²,
Chlormethiazol, Clomethiazol, 4-Methyl-5-β-chloro-äthyl-thiazol

Diazepam³

Dieses Benzodiazepinderivat (s. S.158) scheint sich als Mittel gegen Agitiertheit zu bewähren. Bei Fällen von Delirium tremens, aber auch bei Tetanus traumaticus und Status epilepticus wird es zusammen mit der üblichen Therapie eingesetzt. Die entspannende und muskelrelaxierende Wirkung besteht auf einer Hemmung polysynaptischer Reflexe, s. dazu S.101.

¹ Mogadan®, Mogadon®

² Distraneurin®, Hemineurin®

³ Valium®

Antiemetika

Antiemetika stammen aus folgenden Arzneimittelgruppen: Cholinolytika, Antihistaminika und Neuroleptika. Metoclopramid läßt sich allerdings nicht befriedigend einordnen. Die Antiemetika haben zur Verhinderung der Bewegungskrankheiten eine immer größere Bedeutung gewonnen. Weiterhin können die Antiemetika angezeigt sein, um Schwangerschaftserbrechen zu lindern.

Zur Therapie bzw. Prophylaxe der *Bewegungskrankheiten* (ausgelöst durch Schiffs-, Flugzeug-, Auto- oder Eisenbahnreisen) haben sich vor allem Scopolamin (etwa 0,5 bis 1,0 mg per os 1 Stunde vor Antritt der Reise und alle weiteren 4 Stunden), Meclizin¹ und Dimenhydrinat² (etwa 50 mg per os 30 Minuten vor Antritt der Reise, dann bis zu 100 mg alle 4 Stunden) bewährt. Genauer Angriffspunkt und Wirkungsmechanismus sind nicht bekannt. Dimenhydrinat und andere den Antihistaminika zuzurechnende Substanzen sollten während des ersten Drittels der Gravidität nicht verwendet werden.

Für Fälle von *Hyperemesis gravidarum* mit einer bedrohlichen Gefährdung des Elektrolytstoff-

wechsels haben sich Promethazin¹, Chlorpromazin² (etwa 2mal 25 mg) und Perphenazin³ (etwa 3- bis 4mal 4 mg) bewährt. Chlorpromazin hat keine gute Wirkung bei Bewegungskrankheiten. Als Wirkungsort von Chlorpromazin konnte das Chemorezeptorenfeld der Area postrema wahrscheinlich gemacht werden, das als auslösende Zone für den Brechvorgang aufgefaßt werden kann. Die piperazinsubstituierten Chlorpromazin-Verwandten sind in noch stärkerem Maße als die Muttersubstanz auch bei *Erbrechen anderer Genese* wirksam.

*Metoclopropamid*⁴ besitzt einen antiemetischen Effekt durch Beeinflussung der Area postrema. Ebenfalls zentral bedingt fördert es die Magenentleerung. So verändert es die enterale Resorptionskinetik anderer Pharmaka. Es eignet sich zur symptomatischen Behandlung von Nausea, Erbrechen und Singultus und kann lebensgefährliches Erbrechen bei dringend notwendigen Narkosen und nicht entleertem Magen verhindern (Dosis 10–20 mg intramuskulär, sonst 10 mg per os).

¹ Atosil®

² Largactil®, Megaphen®, Thorazin®

³ Decentan®

⁴ Paspertin® = 2-Methoxy-4-amino-5-chlor-benzoesäure-N-(β-N'-diäthyl-amino-äthyl)-amid

¹ Bonamine®

² Dramamin®, Novomina®, Vomex A®

Narkotika

Der Begriff der Narkose läßt sich nicht exakt definieren, das klinische Bild einer Narkose aber beschreiben und charakterisieren. Verschiedenartige Substanzen, die auf Grund ihrer typischen Wirkung als *Narkotika* bezeichnet werden, führen im Zentralnervensystem zu Veränderungen, die reversibel sind und unter Erlöschen des Bewußtseins den Organismus in einen Zustand versetzen, in welchem chirurgische Eingriffe ohne Schmerzempfindung und Abwehrreaktion durchführbar werden. Das Fehlen einer exakten Definition der Narkose ist durch den Mangel an Wissen über die Vorgänge verursacht, die der Narkose zugrunde liegen. Trotz intensiver tierexperimenteller, physikoche-

mischer und klinischer Forschung sind die durch Narkotika im Zentralnervensystem ausgelösten Veränderungen, die den typischen Zustand der Narkose hervorrufen, unerkannt geblieben. Die Tatsache, daß es eine ganze Reihe von Narkosetheorien gibt, sollte nicht über den Mangel an Wissen hinwegtäuschen. Ebenfalls darf die Anhäufung von Einzelbefunden, die über den Einfluß von Narkotika auf Hirngewebe in physikalischer, biochemischer und pharmakologischer Sicht gewonnen werden, nicht den Blick dafür verlegen, daß der Wirkungsmechanismus und der eigentliche Angriffspunkt der Narkotika nicht erkannt sind.

Die im Laufe der letzten 7 Jahrzehnte vorgetragenen *Narkosetheorien* sind zum Teil keine Theorien der Narkose, sondern der Verteilung bzw. Wirksamkeit von Narkotika, der andere (und modernere) Teil enthält Spekulationen darüber, wie man sich die Wirkungsweise der Narkotika vorstellen könnte. Aus pharmakologisch-didaktischer Sicht erscheint es uns nicht lohnend, an dieser Stelle auf die Narkosetheorien einzugehen, der interessierte Leser sei auf Monographien hingewiesen. Im Prinzip müssen alle Narkosetheorien dafür Erklärungen finden, wie Substanzen sehr verschiedener Art, von denen manche chemisch völlig inert (so z. B. das Edelgas Xenon), manche recht reaktionsfähig sind, die Funktion des Zentralnervensystems reversibel so verändern, daß der Zustand der Narkose, also Bewußtlosigkeit und Schmerzunempfindlichkeit eintritt. Bei der Vielzahl der Narkotika ganz unterschiedlicher Struktur (Edelgase, Alkohole, Äther, halogenhaltige und ungesättigte Kohlenwasserstoffe, Barbiturate, Steroide) ist ein gemeinsamer Wirkungsmechanismus zweifelhaft. Da inerte Gase narkotisch wirksam sind – Substanzen also, die nicht an irgendeiner chemischen Reaktion teilnehmen können –, müssen Änderungen rein physikalischer Art in den Nervenzellen ausreichend sein, um die für eine Narkose notwendige Funktionsänderung zu erzielen. Änderungen der Zellmembranpermeabilitäten oder Besetzung aktiver Oberflächen stehen im Vordergrund dieser physikalischen Vorstellungen. Der Wirkungsmechanismus reaktionsfähiger Narkotika wird dagegen eher in einer Hemmung enzymatischer Prozesse gesucht; bisher ist aber ein überzeugender Nachweis eines solchen für Narkotika spezifischen Mechanismus nicht erbracht worden. Es bleibt die Frage offen, ob es überhaupt eine umfassende Narkosetheorie geben kann. Vielleicht liegen der Narkose ganz verschiedene zelluläre Wirkungsmechanismen zugrunde. Die Narkose wäre dann nur eine monotone Reaktion auf sehr unterschiedliche Eingriffe in die Funktion der Nervenzellen.

Die Feststellung, daß Gasnarkotika ihre Wirkung durch einen physikalischen Mechanismus ausüben, bedeutet aber nicht eine Resistenz dieser Narkotika gegenüber metabolischen Veränderungen. So konnte nachgewiesen werden, daß geringe Mengen des inhalierten Chloroform,

Äther, Halothan und Methoxyfluran im Organismus, vor allem der Leber chemisch verändert werden. Möglicherweise sind diese z.T. reaktionsfähigen Metabolite für Nebenwirkungen (Leberschädigung) verantwortlich.

Die Wirkung der Narkotika ist nicht auf die Nervenzellen des Zentralnervensystems beschränkt, sondern alle Körperzellen werden in ihrer Funktion betroffen. Die Entscheidung darüber, ob eine Substanz als Narkotikum angewendet werden kann, wird nur durch den Grad der höheren Empfindlichkeit der Hirnzellen im Vergleich zu anderen Zellen bestimmt. Außerdem müssen die Regionen des Zentralnervensystems in einer bestimmten Reihenfolge ansprechen: zuerst das Großhirn und das Rückenmark und erst mit Abstand die vegetativen Zentren im Hirnstamm.

An eine gute Narkose werden drei Forderungen gestellt:

1. Bewußtlosigkeit des Patienten,
2. völlige Analgesie und Fehlen der Schmerzreflexe,
3. Muskeler schlaffung.

Bei einer einfachen (und altmodischen) Narkose, die ausschließlich mit einer Substanz unterhalten wird, muß soviel Narkotikum gegeben werden, daß auch der letzte Punkt erzwungen wird. Das bedeutet aber eine Überdosierung für die zwei anderen Punkte. Daher stellt die moderne *Kombinationsnarkose* einen wesentlichen Fortschritt dar: die drei obengenannten Forderungen werden gezielt erfüllt. Folgendes Beispiel möge diese Feststellung illustrieren: Durch ein Opiat wird die Analgesie hervorgerufen, Stickoxydul bewirkt die Bewußtlosigkeit, und d-Tubocurarin führt zur Muskeler schlaffung. Natürlich sind viele andere Kombinationen möglich. Da eine Kombinationsnarkose für den Patienten wesentlich schonender ist als eine Narkose mit einer einzigen Substanz, sollte dem kombinierten Verfahren möglichst immer der Vorzug gegeben werden.

Inhalationsnarkotika

Die Inhalationsnarkotika sind entweder Flüssigkeiten mit niedrigem Siedepunkt (Dampfnarkotika, wie Äther, Chloroform, Halothan, Chloräthyl) oder Gase wie Stickoxydul, Äthylen etc. Prinzipielle Wirkungsunterschiede scheinen zwischen diesen beiden Gruppen nicht zu bestehen.

Tab. 7. Zusammenstellung einiger biophysikalischer Daten von Inhalationsnarkotika .

	1	2	3	4
	Löslichkeits- koeffizient	Öl-Wasser- Quotient	Partialdruck in der Atemluft %	Thermodyna- mische Aktivität
Äther	15	3	3–5	≈ 0,03
Chloroform	7	110	1–1,5	≈ 0,01
Halothan	3,5	330	0,5–2	≈ 0,02
Acetylen	0,8	2,3	70–80	≈ 0,02
Stickoxydul	0,5	3	80–85	≈ 0,01

Spalte 1: Löslichkeitskoeffizient = $\frac{\text{Konzentration im Blut}}{\text{Konzentration in der Luft}}$

Spalte 2: Öl-Wasser-Quotient = $\frac{\text{Konzentration in Öl}}{\text{Konzentration in Wasser}}$

Spalte 3: Partialdruck in der Atemluft während des narkotischen Gleichgewichts in % des Gesamtdrucks.

Spalte 4: Thermodynamische Aktivität P/P_0 , P = Partialdruck des Narkotikum bei Lösung im Gehirn, P_0 = Dampfdruck des Narkotikum im flüssigen Zustand bei 37°C.

Die thermodynamische Aktivität der einzelnen Narkotika im Hirn ist praktisch identisch für alle Substanzen, um ein Toleranzstadium zu unterhalten. Da die Narkotika aber sehr unterschiedlich wasser-, blut- und lipoidlöslich sind, bedarf es sehr verschiedener Konzentrationen in der Atemluft und im Blut, um die notwendige Konzentration im Zentralnervensystem zu erzielen. Die Daten für einige Narkotika im Gleichgewichtszustand zeigt Tabelle 7.

Wie die Spalten 1 bis 3 zeigen, sind die für die einzelnen Narkotika beschriebenen Größen quantitativ sehr unterschiedlich. So differieren die Löslichkeitskoeffizienten von Äther und Stickoxydul um den Faktor 30, der Öl-Wasser-Quotient von Stickoxydul und Halothan um den Faktor 100 und der notwendige Partialdruck in der Atemluft von Halothan und Stickoxydul ebenfalls um den Faktor 100. Dagegen sind aber unter äquinarkotischen Bedingungen die *thermodynamischen Aktivitäten* der einzelnen Substanzen *fast identisch* (Spalte 4). Dieser Befund und die absolute Größe dieses Quotienten sprechen sehr dafür, daß der Wirkungsmechanismus der Inhalationsnarkotika physikochemischer Art ist und nicht auf einem spezifischen Eingriff in den Zellstoffwechsel beruht.

Wie ferner aus der Tabelle zu entnehmen ist, müssen Narkotika mit schlechter Blut- bzw.

Lipoidlöslichkeit unter einem hohen Partialdruck, Narkotika mit guter Löslichkeit dagegen nur unter geringem Partialdruck appliziert werden. Von der Größe des Partialdruckes und dem sich daraus ergebenden Gradienten hängt die Geschwindigkeit ab, mit der sich das Gleichgewicht zwischen Konzentration in der Atemluft und im Blut einstellt: je höher dieser Gradient, um so schneller ist das Gleichgewicht erreicht und umgekehrt. Das Gleichgewicht stellt sich bei den Gasnarkotika, die schlecht blutlöslich sind, innerhalb weniger Minuten ein; für die gut löslichen Dampfnarkotika liegt dieser Wert im Bereich von Stunden. Daraus ergibt sich, daß für die Gasnarkotika die zur Einleitung und zur Erhaltung einer Narkose benötigten Konzentrationen in der Atemluft identisch sind, während für die Dampfnarkotika zur Einleitung eine höhere Konzentration benötigt wird, um die Zeit bis zum Erreichen der benötigten Blutkonzentration zu verkürzen. Erst dann kann der Partialdruck in der Atemluft auf den Wert gesenkt werden, der zur Erhaltung des narkotischen Gleichgewichts notwendig ist. Für das Abklingen einer Narkose ist ebenfalls wieder der Gradient entscheidend: die Gasnarkotika sind im Zeitraum von Minuten aus dem Blut verschwunden (Abb. 48); dieser Prozeß dauert Stunden für die Dampfnarkotika (und kann nicht, wie bei der Einleitung, durch Manipulieren mit dem Gradienten abgekürzt werden).

Wie jedes Pharmakon durch eine therapeutische Breite charakterisiert ist, so kann auch jedem Narkotikum eine *Narkosebreite* zugeordnet werden. Sie ist definiert als der Abstand zwischen der letalen Konzentration und der Konzentration, die zur Unterhaltung eines Toleranzstadiums notwendig ist. Als Maß eignet sich der Quotient aus diesen beiden Konzentrationen. Man sollte sich ständig darüber im klaren sein, daß die Narkosebreite der verwendeten Narkotika sehr klein ist, der Quotient liegt in der Größenordnung 1,5, das heißt, wenn die notwendigen Konzentrationen um den Faktor 1,5 (oder um 50%) erhöht sind, so ist bereits die letale Konzentration erreicht. Hierzu seien im Vergleich die entsprechenden Quotienten der therapeutischen Breite einiger stark wirksamer Pharmaka angeführt: Morphin ~ 10 , Atropin ~ 200 , jedoch Digitoxin $\sim 2,0$!

Bei *modernen Narkoseverfahren* wird kaum noch ein Narkotikum allein verwendet, sondern die Bestrebungen gehen dahin, durch eine Prämedikation und Kombination verschiedener Substanzen die von jedem Narkotikum benötigte Menge bzw. Konzentration so niedrig wie möglich zu halten. Durch dieses Vorgehen ist es gelungen, das Narkoserisiko herabzusetzen, so daß nur etwa 1 *Todesfall*, der dem Narkotikum zur Last gelegt werden muß, auf 100 000 *Narkosen* zu kommen

braucht. Diese Zahl gilt für ideale Bedingungen, die leider im täglichen Leben oft nicht erfüllt sind. Die Handhabung der Narkotika, das Funktionieren der Narkosegeräte und das Verhalten der an der Narkose beteiligten Personen entspricht nicht immer dem Ideal. Äußerst selten kann während jeder Form der Narkose eine genetisch bedingte (wahrscheinlich mit einer Myopathie verbundene) Hyperpyrexie auftreten, die meist tödlich verläuft.

Äther

Äther ist eine Flüssigkeit, deren Siedepunkt um 35°C liegt und die ein spezifisches Gewicht von rund 0,7 hat. Äther-Luft-Gemische sind explosibel! Für Narkosezwecke muß der Äther hoch gereinigt sein (Äther pro narcosi). Er wird nur in kleinen, braunen, lichtdicht verpackten Flaschen abgegeben, um die Entstehung von toxischen Peroxyden zu verhindern.

Äther reizt die *Schleimhäute* konzentrationsabhängig; so kommt es bei Einleitung der Narkose zu einem reflektorischen Atemstillstand auf Grund der Irritation der Schleimhaut. Die Schleimsekretion im gesamten Respirationstrakt steigt an. Diese Hypersekretion muß durch vorherige Gabe von Atropin oder Scopolamin unterdrückt werden.

Äther ist ein stark wirksames Narkotikum; zur Aufrechterhaltung des Toleranzstadiums sind 3 bis 4 Vol.% in der Atemluft notwendig. Die Reflexfähigkeit ist sehr stark gehemmt (gute Muskeler schlaffung). Bei Überdosierung werden Vasomotoren- und Atemzentrum als die letzten funktionierenden Hirnabschnitte ausgeschaltet. Das Atemzentrum bleibt unbeeinflusst bis etwa zur Mitte des Toleranzstadiums, erst bei weiterer Erhöhung der Ätherkonzentration tritt die depressive Wirkung in Erscheinung.

Der *Kreislauf* einschließlich *Herz* wird durch Äther wenig beeinflusst. Am Beginn der Narkose kann die Frequenz ansteigen (Adrenalinfreisetzung). Der Blutdruck ist während der Narkose leicht erhöht oder normal, erst bei sehr tiefer Äthernarkose fällt der Blutdruck ab, weil die Kontraktionskraft des Herzens abnimmt und eine allgemeine Vasodilatation auftritt. Die Hautgefäße sind schon früh erweitert, die Hauttemperatur steigt. Supraventrikuläre Extrasystolen und sinoaurikuläre Tachykardie können in der Äther-

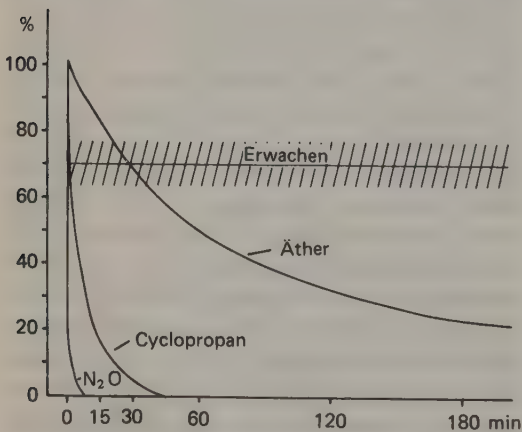


Abb. 48. Abklinggeschwindigkeit der Stickoxydul-, Cyclopropan- und Äthernarkose. Abszisse: Zeit in Minuten nach Absetzen des Narkotikums. Ordinate: Konzentration im Blut, 100% entsprechen der Konzentration des Narkotikums im Gleichgewichtszustand während des Toleranzstadiums. Der Patient erwacht bei einer Konzentration zwischen 60 und 80%. Beachte den Unterschied zwischen Stickoxydul, Cyclopropan und Äther.

narkose auftreten. Dagegen werden ventrikuläre Rhythmusstörungen nicht verzeichnet, ebenso keine Sensibilisierung der Kammermuskulatur für das Auftreten ektopischer Reize; Äther unterscheidet sich in der Herzwirkung also in sehr günstigem Sinne von anderen Narkotika (Chloroform, Zyklopropan, Halothan).

Während der Äthernarkose ist der *Skelettmuskeltonus* sehr niedrig; neben der spinalen Reflexhemmung ist hierfür eine direkte Ätherwirkung auf die motorische Endplatte verantwortlich. Äther wirkt curareartig; daher genügen in der Äthernarkose geringere d-Tubocurarin Dosen zur neuromuskulären Blockade als bei anderen Narkosen.

Parenchymatöse Organe werden nur unwesentlich von Äther in ihrer Funktion beeinträchtigt. Die Motorik des Gastrointestinaltraktes und des Uterus wird gehemmt, der Stoffwechsel vermindert, das Säure-Basen-Gleichgewicht bei normalem Verlauf der Narkose nicht ungünstig beeinflusst; sind Sauerstoffversorgung und Abatmung der Kohlensäure jedoch unzureichend, entwickelt sich eine Acidose.

Auf Grund des geringen Gradienten zwischen Blut und Atemluft klingt die Äthernarkose nur langsam ab (Abb. 48). In dieser Zeit durchläuft der operierte Patient erneut das Exzitationsstadium mit folgenden, häufig auftretenden Symptomen: *motorische Unruhe, Übelkeit, Erbrechen*. Diese subjektiv sehr unangenehmen, aber auch die postoperative Pflege erschwerenden Nebenwirkungen sind neben der Explosibilität und der Schleimhautreizung die einzigen wirklichen Nachteile des Äthers. Dem stehen einige *Vorteile* gegenüber (relative Ungiftigkeit, einfache Anwendbarkeit), die Äther bei gleichzeitiger Atropingabe zu einem wertvollen Narkotikum machen, das auch durch die Einführung neuer Substanzen zu Recht nicht verdrängt ist. Bei den modernen Narkoseverfahren wird Äther häufig mit anderen Narkotika (Barbituraten, Stickoxydul, Halothan) kombiniert.

Chloroform

Es ist eine Flüssigkeit, deren Siedepunkt bei 61 bis 62°C liegt. Die im Gleichgewichtszustand notwendige Chloroformkonzentration in der Atemluft liegt bei 1,0 Vol.%, die letale Konzentration beträgt etwa 1,4 Vol.%; die narkotische Breite ist also außerordentlich

gering. Da auch im normalen Konzentrationsbereich Zwischenfälle und Schädigungen des Patienten vorkommen können, ist Chloroform heute als Narkotikum fast vollständig verlassen.

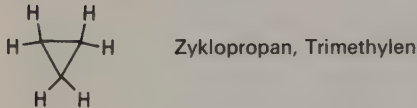
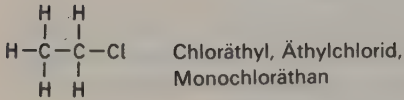
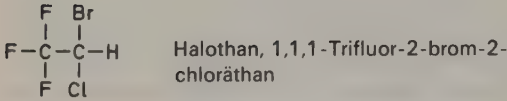
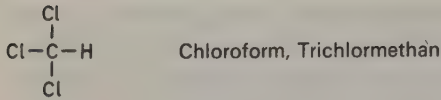
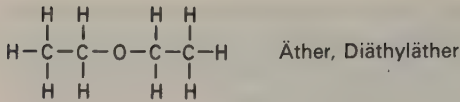
Auf das *Atemzentrum* wirkt Chloroform hemmend, bei Überdosierung tritt ein Atemstillstand auf. Auch im Toleranzstadium kann durch die zentrale Hemmung bereits ein Sauerstoffmangel bestehen, der die eigentliche Chloroformgiftigkeit verstärkt. Für das *Herz* ist Chloroform erheblich toxischer als Äther; es hat eine so ausgeprägte negativ inotrope Wirkung, daß der Blutdruck während der Narkose abfällt. Zusätzlich erhöht Chloroform die Adrenalinempfindlichkeit des Herzens während des Narkosebeginns, durch die zu diesem Zeitpunkt auftretende Adrenalinausschüttung kann gelegentlich Kammerflimmern ausgelöst werden. Außerdem können Vagusimpulse in der Einleitungsphase verstärkt werden. Im Extremfall wird dadurch ein Herzstillstand ausgelöst. Es ist daher eine Vorbehandlung mit Atropin notwendig.

Chloroform hemmt die *Leberfunktion*, die Schädigung kann äußerst selten so ausgeprägt sein, daß das klinische Bild einer akuten gelben Leberatrophie auftritt. Wahrscheinlich sind diese schweren Vergiftungen aber mitbedingt durch eine schlechte Narkosetechnik (Überdosierung, Sauerstoffmangel).

Halothan¹

Es ist ein halogenhaltiger Kohlenwasserstoff, der physikochemisch dem Chloroform nahesteht. Dieses *stark wirksame Narkotikum* wird seit einigen Jahren in steigendem Maße angewendet. Es ist nur zur Kombinationsnarkose geeignet. Es siedet bei etwa 50°C und wird in Narkosegeräten mit eigens für diese Substanz konstruierten Verdampfern angewendet. Die Narkose tritt relativ schnell und subjektiv angenehm ein, die zur Aufrechterhaltung des *Toleranzstadiums* notwendigen Atemkonzentrationen liegen zwischen 0,5 und 1,5 Vol.-%. Das Erwachen erfolgt schnell und ohne Nebenwirkungen. Wie Chloroform sensibilisiert Halothan das Herz gegen Katecholamine. Höhere Konzentrationen müssen vermieden werden, da tödliche Zwischenfälle vorgekommen sind. Schon im Toleranzstadium ist der Blutdruck gesenkt; verantwortlich dafür ist neben einer Vasodilatation, die ebenso wie die Bradykardie durch eine Sensibilisierung der Barorezeptoren im Sinus caroticus zustande kommt, vor allem die

¹ Fluothan®



Hemmung der Kontraktionskraft des Herzens; höhere Konzentrationen können zum Herzstillstand und fataler Leberschädigung führen. Bei wiederholter Narkose mit üblichen Halothan-konzentrationen muß mit einer Leberschädigung gerechnet werden. Dabei mag dahingestellt bleiben, ob Halothan zusammen mit Hypoxie, Hypercapnie und Hypotonie die Leber schädigt und/oder ob allergische Reaktionen beteiligt sind. Eine wiederholte Halothannarkose sollte wenigstens innerhalb von 3 Monaten vermieden werden. Die *analgetische Wirkung* des Halothan ist erheblich *schwächer* als die von Äther oder Stickoxydul, auch aus diesem Grunde sollte eine reine Halothannarkose nicht durchgeführt werden. Eine Dauerexposition mit Halothan, wie sie in Operationsräumen vorkommen kann, muß vermieden werden, denn es wurde eine positive Korrelation zwischen Halothanbelastung und Häufung von Spontanaborten beobachtet.

Methoxyfluran¹

Diese dem Halothan chemisch nahe verwandte Substanz (1,1-Difluor-1-methoxy-2,2-dichloräthan) verhält sich in bezug auf die narkotische Wirkung ähnlich

¹ Penthrane®

wie Halothan. Eine Leberschädigung ist bisher nicht beschrieben worden. Dagegen liegen alarmierende Berichte über relativ häufige und langanhaltende Nephropathien vor. Es entwickelt sich konzentrationsabhängig eine vasopressinresistente Polyurie mit Retention von Natrium, Harnstoff und Kreatinin. Die Schädigung kann nach einigen Tagen vorüber gehen, sich erst nach Wochen zurückbilden oder auch Jahre bestehen bleiben. Todesfälle sind vorgekommen. Zahlreiche Oxalatkristalle in Tubuli und Interstitium sind wahrscheinlich für die Dauerschädigung verantwortlich, während die Polyurie wohl auf der Anwesenheit von Fluorid-Ionen beruht, die im Blut und im Harn beträchtlich vermehrt sind.

Chloräthyl

Dieses Äthanderivat siedet bei ca. 13°C, es wird daher in flüssiger Form in druckfesten Ampullen geliefert. Mit Chloräthyl kann *keine Narkose* durchgeführt oder unterhalten werden, die Giftigkeit ist zu hoch. Da die Diffusionsgeschwindigkeit von Chloräthyl aber groß ist, können in sehr kurzer Zeit Bewußtseinstörung und Analgesie erzielt werden (*Rausch*). Sehr kurzdauernde Eingriffe der kleinen Chirurgie sind in diesem Rauschzustand durchführbar, aber auch diese Indikation ist durch die Gefahr der Herzschädigung (negativ inotrope Wirkung, ventrikuläre Arrhythmien) eingeschränkt. Chloräthyl sollte nicht mehr benutzt werden. *Trichloräthylen* ist ähnlich wie Chloräthyl zu beurteilen.

Stickoxydul (Lachgas, N₂O)

Stickoxydul ist unter Normalbedingungen ein Gas, es wird für die Narkose hochgereinigt in Stahlflaschen flüssig unter hohem Druck zur Verfügung gestellt. Es ist, chemisch gesehen, ein träge reagierendes Gas, daher besteht keine Explosionsgefahr. Im Organismus geht es keinerlei chemische Reaktionen ein. Seine narkotische Wirkung muß also ebenfalls auf *physikalischen Prozessen* beruhen.

Die *narkotische Kraft* des Stickoxydul ist gering, da selbst ein Anteil von 80 Vol.-%* in der Atemluft noch keine tiefe Narkose auslöst; die analgetische Wirkung ist dagegen relativ stark. Ein tiefes Toleranzstadium läßt sich also ohne eine zusätzliche

* Alle Vol. %-Angaben beziehen sich auf die tatsächlichen Verhältnisse in der Atemluft, nicht dagegen auf Einstellknöpfe an den Narkosegeräten. Die eingestellten Prozentzahlen brauchen sich aus methodischen Gründen nicht unbedingt mit den tatsächlichen Werten in der Atemluft zu decken.

Maßnahme nicht erreichen, Stickoxydul muß daher mit anderen Narkotika und (oder) Muskelrelaxantien kombiniert werden. Die früher durchgeführte Methode, eine Überdrucknarkose mit Lachgas zu unterhalten, ist wieder verlassen worden.

Der Bewußtseinsverlust tritt mit Stickoxydul außerordentlich rasch ein und klingt nach Absetzen ebenso schnell wieder ab. Während des Exzitationsstadiums können lebhaftere *Halluzinationen* und *Träume* auftreten, die nach dem Erwachen vom Patienten als wirkliche Erlebnisse angesehen werden; um ungerechtfertigte Beschuldigungen gegen den Anästhesisten widerlegen zu können, sollte bei einer Stickoxydulnarkose wie auch bei anderen Narkosen immer eine dritte Person anwesend sein.

Solange eine genügende Sauerstoffzufuhr gewährleistet ist, wird die *Atmung* durch Stickoxydul nicht beeinflusst. Auf physiologische Reize vermag das Atemzentrum weiterhin zu reagieren. Der *Blutdruck* bleibt bei ausreichender Sauerstoffzufuhr unverändert. Am *Herzen* können supraventrikuläre Rhythmusstörungen auftreten. Andere Organsysteme werden von Stickoxydul nicht beeinflusst.

Stickoxydul ist ein sehr *ungiftiges Narkotikum*, eine Schädigung des Patienten kann nur durch Unterschreiten der Sauerstoffkonzentration von 20% bei zu hoher Lachgasdosierung auftreten. Besondere Vorsicht ist bei alten, zerebralsklerotischen Patienten aufzuwenden, weil ein kurzdauernder, geringer Sauerstoffmangel hier bereits zu zentralen Schäden führen kann.

Die narkotische Kraft des Stickoxydul reicht für eine chirurgische Narkose allein nicht aus. Es ist aber auf Grund seiner analgetischen Wirkung (20 Vol.% sollen ca. 15 mg Morphin entsprechen) ein ideales *Kombinationsnarkotikum*. Stickoxydul wird zusammen mit Äther, Halothan oder Barbituraten verwendet, ferner mit Muskelrelaxantien. Für die Analgesie während der Geburt ist ein Gemisch von je 50% Stickoxydul und Sauerstoff ausreichend.

Zyklopropan

Zyklopropan ist ein Gasnarkotikum vom Typ der nicht halogenierten Kohlenwasserstoffe, das, mit Stickoxydul oder Äthylen verglichen, erheblich stärker nar-

kotisch wirksam ist. 3 bis 5 Vol.% führen eine Analgesie, 4 bis 7 Vol.% eine Bewußtlosigkeit und 20 bis 25 Vol.% das *Toleranzstadium* herbei, eine zentrale Atemlähmung tritt bei Konzentrationen von etwa 40 Vol.% ein. Zyklopropan weist damit zwei Vorteile auf: Die narkotische Breite ist verhältnismäßig groß, und die benötigten Konzentrationen erlauben eine sehr hohe Sauerstoffzufuhr!

Zyklopropan-Luft- (bzw. -Sauerstoff-)Gemische sind *hoch explosibel*, es müssen daher besondere Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden.

Reine und langdauernde Zyklopropannarkosen werden verhältnismäßig selten durchgeführt. Zyklopropan ist gut geeignet zur Einleitung von Narkosen bei Risikooperationen und in Kombination mit anderen Narkotika. Die früher erprobten Gasnarkotika Acetylen und Äthylen werden aus technischen Gründen nicht mehr verwendet.

Injektionsnarkotika

Nachdem frühere Versuche gescheitert waren, durch intravenöse Zufuhr eine Narkose durchzuführen (so z. B. mit Chloralhydrat, wäßrigen Lösungen von Äther oder Chloroform, Magnesiumsulfat), ergaben sich mit den Barbituraten, die schnell eliminiert werden, gute Möglichkeiten für eine „intravenöse Narkose“. Gegenüber der Inhalationsnarkose besitzt diese Form der Narkose einen prinzipiellen Nachteil: die *Steuerbarkeit* ist äußerst gering bzw. überhaupt nicht vorhanden. Die injizierte Narkotikummenge kann nur durch Elimination oder Verteilungsphänomene unwirksam gemacht werden, also durch Prozesse, auf die der Anästhesist kaum Einfluß nehmen kann.

Für die Injektionsnarkose kommen in Frage: *N-alkylierte Barbiturate* und *Thiobarbiturate* als wasserlösliche Natriumsalze sowie *Propanidid* und *Ketamin*. Wie bei der Besprechung der Chemie der Barbiturate (s. S. 127) ausgeführt wurde, zeichnen sich diese durch schnellen Wirkungseintritt (geringe Dissoziation) und gute Fettlöslichkeit aus. Die N-methylierten Barbiturate werden außerdem sehr schnell in der Leber abgebaut, jedenfalls schneller als die Thiobarbiturate. Die kurze Zeitdauer ihrer Wirksamkeit wird durch zwei Prozesse bedingt: *schneller Abbau* der Substanz und *Umverteilungsphänomene* im Organismus. Der erste Vorgang ist vor allem für die kurze Wirksamkeit der N-methylierten Barbiturate (z. B. Hexobarbital) verantwortlich, während die

Thiobarbiturate auf Grund ihrer sehr guten Fettlöslichkeit schnell wieder aus dem Zentralnervensystem verschwinden, ohne abgebaut zu werden.

Nach der Injektion eines Thiobarbiturates wird auf Grund der sehr starken Hirndurchblutung ein relativ zu großer Teil ins Hirn und wegen der schlechten Durchblutung von Muskel- und Fettgewebe ein relativ zu kleiner Teil in diese Gewebe aufgenommen. Je mehr Zeit verstreicht, um so mehr gleicht sich dieses Mißverhältnis aus, das heißt, es findet eine Umverteilung vom Zentralnervensystem vornehmlich zum Fettgewebe hin statt. Im Hirn wird damit die narkotische Konzentration unterschritten, ohne daß die im Organismus vorhandene Gesamtmenge an Thiobarbiturat wesentlich abgenommen hat. Tierexperimentell läßt sich dies Verhalten sehr einfach zeigen: Gibt man Tieren zum Beispiel von Hexobarbital und Thiopental je gleichlang wirksame Mengen und wiederholt die Injektion in gleichmäßigen Abständen, so verlängert sich die Narkosedauer bei dem Thiobarbiturat mit jeder Injektion: die Umverteilung wird immer mehr erschwert, weil das Fettgewebe noch größere Mengen von den vorhergehenden Injektionen enthält.

Da die Barbiturate und Thiobarbiturate, die selbst die Leber nicht schädigen, in der Leber abgebaut werden, ist die Entgiftungsgeschwindigkeit von der Leberfunktion abhängig. Eine schon vorhandene Leberschädigung oder ein während der Narkose auftretender Sauerstoffmangel schränken die Abbaufähigkeit der Leber ein: Die Narkose ist bei gegebener Dosis tiefer und dauert länger als bei ungestörter Leberfunktion. Wenn bekannt ist, daß bei einem Patienten ein Leber-

schaden vorliegt, müssen Barbiturate und Thiobarbiturate vorsichtiger dosiert werden.

Barbiturate zur Injektion

Die Injektionslösung von *Hexobarbital-Natrium*¹ muß stets frisch aus Trockenampullen bereitet werden, in 10%iger Lösung werden zur Einleitung der Narkose 0,2 bis 0,4 g (2–4 ml) langsam injiziert (etwa 1 ml/min). Die Dosis von 1,0 g (=10 ml) soll möglichst nicht angewendet werden, auch nicht, wenn die Gesamtmenge über einen großen Zeitraum verteilt wird. Akzidentelle, intraarterielle Injektion von Hexobarbitalnatrium hat weniger schwerwiegende Folgen als die von Thiobarbituraten (s. S.141).

Die Injektion muß langsam erfolgen, weil sonst die Konzentration, die den Herzmuskel erreicht, so hoch ist, daß eine Hemmung der Kontraktionskraft des Herzmuskels auftritt. Alle Barbiturate und Thiobarbiturate wirken *negativ inotrop*; in der Abb. 49 ist ein tierexperimentelles Beispiel für diesen Effekt dargestellt.

Das *Atemzentrum* wird durch narkotische Dosen von Hexobarbitalnatrium und Verwandten beeinträchtigt (Abb. 47). Die Atemfrequenz und die Atemtiefe werden vermindert. Bei Überdosierung wird das Atemzentrum völlig gelähmt (Näheres siehe unter Barbituratintoxikation bei den „Hypnotika“, S.129). Durch einen Sauerstoffmangel im Gewebe erhöht sich die Giftigkeit

¹ Evipan-Natrium®

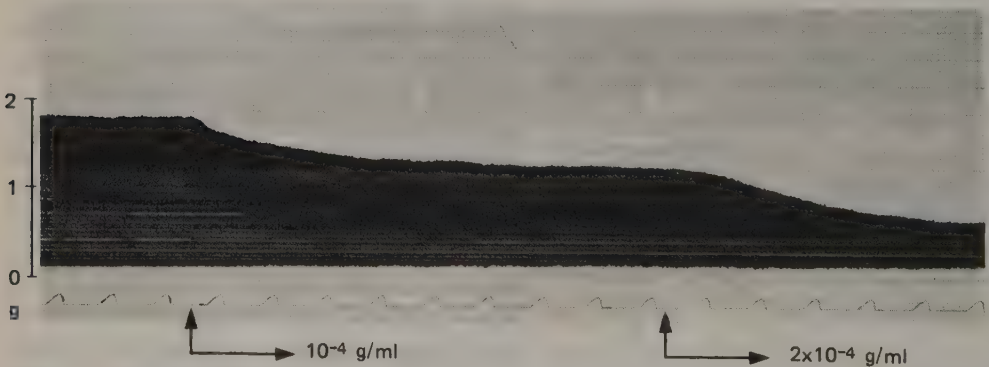
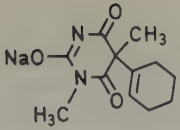
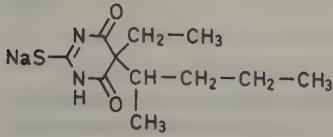


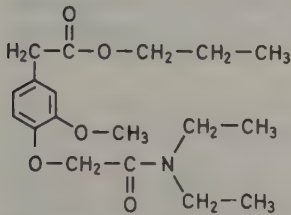
Abb. 49. Einfluß von Hexobarbital auf die Kontraktionskraft von Herzmuskuatur. Die Kontraktion des isolierten Vorhofs vom Meerschweinchen wird mittels Dehnungsmeßstreifens auf einem Direktschreiber registriert. Die Zeitmarkierung am unteren Rande in Minuten. Bei den Pfeilen Zusatz von 10^{-4} bzw. 2×10^{-4} g/ml Hexobarbitalnatrium, das die Kontraktionsstärke dosisabhängig reduziert.

Hexobarbital-Natrium¹

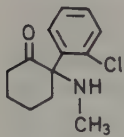
5-($\Delta^{1,2}$ -Cyclohexenyl)-5-methyl-3-methyl-barbitursäure, Na-Salz

Thiopental-Natrium²

5-Äthyl-5-pentyl-(2')-thiobarbitursäure, Na-Salz

Propanidid³

3-Methoxy-4-(N,N-diäthyl-carbamoyl-methoxy)-phenyllessigsäure-propylester

Ketamine⁴

2-(o-Chlorphenyl)-2-methylamino-cyclohexanon

der Barbiturate für verschiedene Organe erheblich: dies gilt vor allem für die Leber.

Bei der Einleitung der Narkose und während der Aufwachphase kann ein Exzitationsstadium durchlaufen werden. Auch eine reflektorische Übererregbarkeit (vornehmlich im Halsgebiet, möglicherweise über die Karotissinuserregung), mag auftreten, die zu vagaler Fehlleistung am Herzen führen kann. Die Vagusübererregbarkeit wird durch Atropin- oder Scopolaminvorbehandlung verhindert.

Selbst bei langsamer intravenöser Injektion tritt der Bewußtseinsverlust sehr schnell ein. Die Patienten haben nur das Gefühl des Einschlafens. Je nach der Dosis erwachen die Patienten nach 10 bis

20 Minuten. Die „Straßenfähigkeit“ stellt sich aber erst nach erheblich längerer Zeit ein! Die muskuläre Erschlaffung ist bei reiner Hexobarbitalnarkose nicht besonders gut, die Abwehrreflexe sind nur mäßig gehemmt.

Eine reine Hexobarbitalnarkose kann nur für kurzdauernde Eingriffe empfohlen werden; die Unterhaltung einer langdauernden Narkose durch ständiges Nachinjizieren von Hexobarbital hat sich nicht bewährt. Hexobarbital ist aber ein sehr gutes Mittel zur Einleitung von Narkosen und zur Kombination mit Inhalationsnarkotika.

Ein Narkotikum, das ähnlich wie das Hexobarbital beurteilt werden muß, ist das Pentobarbital-Natrium¹, die Wirkungsdauer ist aber wesentlich länger.

Ein Derivat mit kürzerer Wirkungsdauer als Hexobarbital ist Methohexital-Natrium². Zur Einleitung einer Narkose genügen von dieser Verbindung 0,05–0,1 g für den Erwachsenen.

Thiobarbiturate zur Injektion

Thiopental-Natrium³ liegt ebenfalls in Trockenampullen zur Herstellung von 2,5%iger (bzw. 5%iger) Lösung vor. Um eine Narkose einzuleiten, müssen 0,05 bis 0,1 g (2 bis 4 ml der 2,5%igen Lösung) injiziert werden.

Thiopental wirkt etwa so wie Hexobarbital, die Ausscheidung aus dem Organismus verläuft allerdings langsamer (s. S.140), obwohl das Erwachen ebenso schnell, vielleicht etwas schneller als nach Hexobarbital erfolgt. Die narkotische Breite scheint eher geringer zu sein als die von Hexobarbital. Ein tierexperimenteller Vergleich der beiden Substanzen bezüglich der Narkosebreite ist in der Abb. 50 wiedergegeben. Thiopental und die anderen Thiobarbiturate sind, verglichen mit Hexobarbital, stärker gewebstoxisch: bei akzidenteller intraarterieller Injektion treten schwere Durchblutungsstörungen und Gewebsschäden auf, die zum Verlust der Extremität führen können. Eine spezifische pharmakologische Gegenmaßnahme gegen diese lokale Vergiftung ist nicht bekannt.

¹ Nembutal-Na®, Na-Salz der 5-Äthyl-5-pentyl-(2)-Barbitursäure

² Brevimylal®, Na-Salz der 5-Allyl-5-(1-methyl-2-pentynyl)-3-methyl-barbitursäure

³ Trapanal®

¹ Evipan-Na®

³ Epontol®

² Trapanal®

⁴ Ketanest®

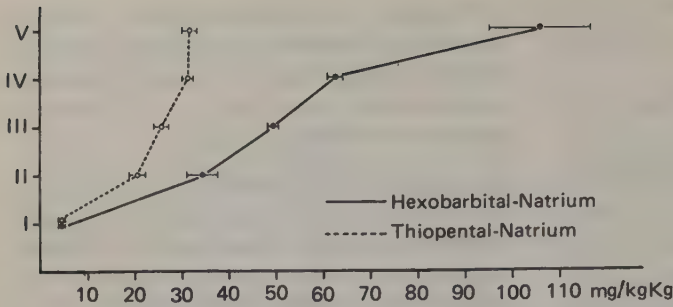


Abb. 50. Experimentelle Bestimmung der Narkosebreite von Hexobarbital und Thiopental am Meerschweinchen. Den Tieren werden die Substanzen fortlaufend infundiert und folgende Meßwerte festgestellt: I Seitenlage, II Verschwinden des Preyer-Ohrreflexes, III Verschwinden des Cornealreflexes, IV Verschwinden des Kneifreflexes und V Atemstillstand. Diese Meßwerte sind auf der Ordinate aufgetragen, die Abszisse zeigt die pro Körpergewicht infundierten Mengen. Der eingetragene Meßpunkt ist jeweils der Mittelwert von 6 Tieren mit der mittleren Abweichung des Mittelwertes ($\bar{x} \pm s_x$). Beachte die wesentlich größere therapeutische Breite von Hexobarbital, verglichen mit der von Thiopental. Bei Thiopental tritt der Atemstillstand gleichzeitig mit dem Verschwinden des Kneifreflexes auf.

Weitere Thiobarbituratderivate, die als Kurznarkotika Verwendung finden und wie Thiopental beurteilt werden müssen, sind Methitural¹ und Buthital².

Propanidid³

Diese Substanz ist nicht wasserlöslich und wird daher durch einen relativ hoch konzentrierten Lösungsmittel in Lösung gehalten. Für eine „Ultrakurznaarkose“ werden beim Erwachsenen in 2,5%- bzw. 5%-Lösung 0,5 g intravenös gegeben. Die Substanz wird vorwiegend hydrolytisch gespalten. Die Zeit, die für chirurgische Eingriffe zur Verfügung steht, beträgt 2 bis 5 Minuten, nach 5 bis 7 Minuten ist der Patient vollständig wach, nach 10 bis 15 Minuten gehfähig und nach 20 bis 30 Minuten völlig erholt. Nach einer anfänglichen Hyperventilation macht sich für einige Minuten eine Atemdepression bemerkbar. Der Blutdruck sinkt vorübergehend ab, die Herzfrequenz nimmt zu. Vereinzelt werden nach Abklingen der Narkose vegetative Regulationsstörungen (Erbrechen, Schwitzen, Laryngospasmus) und Reaktionen am Injektionsort beobachtet. Einige dieser Störungen mögen auf der manchmal beobachteten Histaminfreisetzung beruhen. Häufiger dagegen kommt es zu unwillkürlichen Bewegungen. Da mehrere ungeklärte Todesfälle bei Propanidid beobachtet worden sind, ist der klinische Wert dieses Narkotikums fraglich.

¹ Thiogena[®] = 5-(β-methylthio-äthyl)-5-pentyl-(2')-thiobarbitursäure

² Baytinal[®] = 5-Allyl-5-(2'-methyl-propyl)-thiobarbitursäure

³ Eponol[®]

Ketamin¹

Die narkotische Wirkung tritt schnell ein (Dosierung 2 mg/kg intravenös). Ketamin ist zur Durchführung kurzfristiger Eingriffe oder zur Einleitung länger dauernder Narkose geeignet. Die gute analgetische Wirkung überdauert das Erwachen aus der Narkose. Die Atmung wird meistens nur wenig beeinflusst. Vor allem zu Beginn der Narkose steigen die Herzfrequenz und der Blutdruck an (eventuell bis zu 200 mmHg systolisch). Die kardiovaskulären Wirkungen beruhen nicht auf einer direkten adrenergen Wirkung, sondern sind durch Katecholamine vermittelt. Dementsprechend können überschießende Kreislaufreaktionen durch α-Blocker (Gefäße) und β-Blocker (Herz) vermindert werden. Die Muskulatur wird nicht erschlafft. In der Aufwachphase können traumhafte Erlebnisse unter Umständen beängstigend sein. Strenge Kontraindikationen sind Hypertonie, Herzinsuffizienz und Arteriosklerose.

Narkoseprämedikation

Die Vorbehandlung des Patienten hat verschiedene Gründe: 1. Die psychische Situation des Kranken, dem eine Operation bevorsteht, wird durch sedativ und analgetisch wirkende Pharmaka erleichtert. 2. Die Einleitung der Narkose ist einfacher, es wird weniger Narkotikum verbraucht als ohne Vorbehandlung. 3. Durch geeignete Vorbehandlung lassen sich Nebenwirkungen der Narkotika unterdrücken. Aus der großen Anzahl von Medikamenten, die für diese

¹ Ketanest[®]

Zwecke verwendet werden, seien folgende genannt: Sedativa und Hypnotika wie Diazepam, Phenothiazinderivate und Barbiturate, Analgetika der Opiatgruppe, zur Verhinderung gefährlicher vagaler Reflexe als Parasympatholytikum Atropin oder auch Scopolamin, das gleichzeitig sedierend wirkt. Eine adäquate Prämedikation gehört zur modernen Narkose. Sie setzt die Gefährdung des Patienten herab, da Narkotika eingespart werden können. Eine Prämedikation mit Diazepam und ähnlich wirkenden Stoffen ändert die Empfindlichkeit der Patienten gegenüber Muskelrelaxantien.

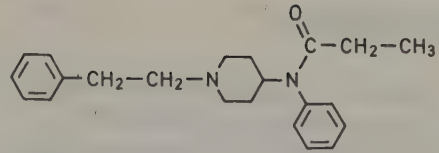
Neuroleptanalgesie

Bei der Neuroleptanalgesie wird durch die Kombination eines morphinähnlich wirkenden starken Analgetikum und eines Neuroleptikum ein Zustand erzeugt, der etwa dem Stadium I der Narkose entspricht, in dem der Patient noch auf Reize reagiert. Es besteht eine völlige Analgesie mit nachfolgender Amnesie.

Grundsätzlich würde eine Dosis von ca. 60 mg Morphin eine solche Analgesie erzeugen. Die Wirkung würde aber viel zu lange anhalten. Dextromoramid, das zunächst für den genannten Zweck verwendet wurde, hat eine Wirkungs-dauer von 2 bis 3 Stunden. Heute wird meistens Fentanyl¹ gebraucht, dessen Wirkung nur 20 bis 30 Minuten anhält und deshalb besser steuerbar ist. Die Dosis für eine völlige Analgesie beträgt beim Erwachsenen 2 bis 3mal 0,1 mg intravenös. Ebenso wie Morphin lähmt auch diese Substanz das Atemzentrum.

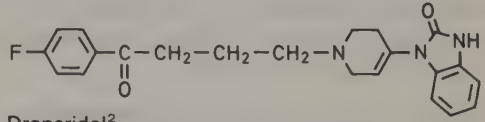
Außer der Analgesie ist für die Durchführung eines operativen Eingriffes eine Dämpfung der psychischen Reaktionen notwendig, damit eine genügende psychische Indifferenz entsteht. Diese wird erzeugt durch Neuroleptika vom Typ der Butyrophenone. Da die Analgetika emetisch wirken können, ist der antiemetische Effekt der Butyrophenone von Vorteil.

Jedes stark wirksame Neuroleptikum mit guter antiemetischer Wirkung könnte Verwendung finden. In der Praxis werden meist die Butyro-



Fentanyl¹

1-N-2-Phenäthyl-4-N-propionyl-anilino-piperidin



Droperidol²

1-[3-(4-Fluorbenzoyl)-propyl-] 4-(2-oxo-1-benzimidazolanyl-) 1, 2, 3, 6-tetrahydropyridin

phenonderivate Haloperidol³ und Droperidol² gebraucht (etwa 25 mg intravenös)*. Im Gegensatz zur Fentanylwirkung hält der Effekt der genannten Neuroleptika sehr lange an, es muß mit Restwirkungen bis zu 36 Stunden gerechnet werden. Diese Substanzen sind in entsprechender Dosierung ebenfalls zur üblichen Narkoseprämedikation geeignet.

Der Vorteil der Neuroleptanalgesie besteht darin, daß die Patienten während der Operation ansprechbar bleiben. Dies kann besonders wünschenswert sein bei Hirn- und Innenohroperationen. Werden diese Substanzen als Basisnarkotikum verwendet, genügen niedrige Konzentrationen von Stickoxydul, um eine ausreichende Narkosetiefe zu erzielen. Dieses kombinierte Verfahren ist besonders geeignet für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen und im Greisenalter.

Bei der Anwendung der Neuroleptanalgesie ist zu bedenken, daß dieses „Narkoseverfahren“ mit einer völligen Lähmung des Atemzentrums einhergeht und infolgedessen eine entsprechende Anästhesieausrüstung Voraussetzung ist. Es handelt sich bisher nicht um ein übliches Routineverfahren, daher sollte es speziellen Indikationen und Kliniken mit sehr erfahrenen Anästhesisten vorbehalten bleiben. Für eine endgültige Beurteilung sind weitere klinische Erfahrungen abzuwarten.

¹ Fentanyl-Janssen®

² Dehydrobenzperidol®

³ Haloperidol-Janssen® = (1-3-p-Fluorbenzoyl-propyl-4-hydroxy-4-p-chlorphenyl-piperidin)

* Die Kombination von Fentanyl und Droperidol im Präparat Thalamonal®

¹ Fentanyl-Janssen®

Antiepileptika

Unter Antiepileptika werden Pharmaka verstanden, die zur symptomatischen Therapie der verschiedenen Epilepsieformen geeignet sind, da sie die Krampfschwelle erhöhen, ohne die sonstige motorische Erregbarkeit herabzusetzen; sie sollen eine möglichst geringe sedativhypnotische Wirkung besitzen. Über den Wirkungsmechanismus vgl. Hydantoinderivate S.145.

Die Wirkung der Antiepileptika läßt sich im Tierversuch verhältnismäßig einfach demonstrieren: Bei Applikation von definierten Stromstößen am Schädel des Versuchstieres oder nach Injektion zentralerregender Mittel (z. B. Pentetrazol) treten zentralbedingte motorische Krämpfe auf, die als Äquivalent zum epileptischen Anfall gelten können. Durch Vorbehandlung mit Antiepileptika können die Krampfschwelle der Tiere wesentlich heraufgesetzt, die Krämpfe völlig unterdrückt oder der Anfallcharakter verändert werden. In der Tab. 8 ist das Ergebnis eines solchen Versuches dargestellt, der mit einem wirksamen Antiepileptikum an Mäusen durchgeführt wurde.

Da die Epilepsie ein Leiden darstellt, das ständig und eventuell über Jahrzehnte behandelt werden muß, unterliegen Antiepileptika hinsichtlich der therapeutischen Breite besonders hohen Anforderungen. Daher konnte auch nur ein kleiner Teil der Substanzen, die im Tierversuch eine krampfvermindernde Wirkung besitzen, in die Therapie übernommen werden. Aber selbst die besten heute gebräuchlichen Antiepileptika besitzen nur eine geringe therapeutische Breite, so daß in vielen Fällen eine ausreichende antiepileptische Behandlung für den Therapeuten und den Patienten ein schwieriges Problem darstellt. Die Wahl des Mittels wird wesentlich von dem Anfallcharakter. (grand-mal-, petit-mal-Anfälle usw.) und der Abhängigkeit vom Tagesrhythmus (Schlaf-, Aufwach- und diffuse Epilepsie) beeinflusst, da die Antiepileptika eine gewisse Spezifität aufweisen.

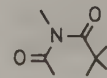
Die Therapie sollte mit langsam ansteigenden Dosen begonnen werden, bis eine Anfallsfreiheit erreicht ist. Der Austausch eines Medikamentes gegen ein anderes ist tunlichst überlappend vorzunehmen. Plötzliches Absetzen der Arzneimittelzufuhr kann zu einer akuten Verschlechterung führen. Jeder Fall eines Status epilepticus muß durch eine „Narkose“ behandelt werden. Neben schnell wirksamen Barbituraten scheint sich Dia-

zepam¹, intravenös appliziert, besonders gut beim Status epilepticus zu bewähren.

Eine Kombination verschiedener Antiepileptika erweist sich häufig als günstige therapeutische Maßnahme, da die gewünschten Wirkungen additiv, die Nebenwirkungen dagegen unterschiedlich und nicht additiv sind. Das Dosenverhältnis zwischen den einzelnen Substanzen muß jeweils individuell eingestellt werden. Auf Grund der zum Teil ernsten Nebenwirkungen muß während der Therapie mit Antiepileptika eine ständige Kontrolle des Patienten erfolgen (Blutbildüberwachung, Urinuntersuchung, Leberfunktionsproben je nach den speziellen Nebenwirkungen des verwendeten Pharmakon). Während die schweren Nebenwirkungen (Blutbildungsschädigung, Leberfunktionsstörungen usw.) zum Abbruch der Therapie zwingen, können die leichteren oder vorübergehend auftretenden Nebenwirkungen durch symptomatische Maßnahmen abgemildert werden (z. B. zentral erregende Mittel bei Schläfrigkeit, dunkle Brille bei Photophobie usw.).

Nach Zufuhr von Antiepileptika ist der Gehalt an Folsäure in Serum und Liquor cerebrospinalis vermindert. Dieser Mangel, der mitunter zu Megaloblastenämien führen kann, muß durch Zufuhr von Folsäure behoben werden, s. dazu auch S. 65.

Fast alle Antiepileptika besitzen in ihrer chemischen Konstitution die Atomgruppierung:



lediglich das Hydropyrimidin-4,6-dion-Derivat Primidon scheint eine Ausnahme zu bilden. Im Organismus wird diese Substanz aber auch zum Teil zum Barbiturat oxydiert. Neben den Barbitursäurederivaten sind als Antiepileptika besonders Abkömmlinge des Hydantoin und des Oxazolidin-2,4-dion wirksam, daneben Bernstein-säureimid- und Acetylharnstoff-Derivate (s. Formeln). Die antiepileptische Therapie mit Bromid-Ionen ist heute absolet.

¹ Valium®

Tab. 8. Heraufsetzung der Krampfschwelle gegenüber elektrischem Strom und chemischer Stimulierung bei Mäusen durch Vorbehandlung mit Mephentyoin

	Elektrokrampfschwelle bei 10 Mäusen	Pentetrazolkrampf (120 mg/kg s.c.)
Kontrollen	48 ± 3 Volt	von 10 Mäusen sterben 8 im Krampf
Mephentyoin (1000 mg/kg p.o. 1 Stunde vorher)	73 ± 6 Volt	von 10 Mäusen stirbt 1 im Krampf

*Carbamazepin*¹, das chemisch den Antiepileptika nicht nahesteht (es enthält das Ringsystem des Imipramin) und ebenso wie Phenytoin als Therapeutikum bei Trigeminus-Neuralgie verwendet wird, hat sich auch bei manchen Fällen von Epilepsie als günstig erwiesen.

Es ist auffallend, daß Antiepileptika verschiedener chemischer Gruppen bei Trigeminusneuralgie und auch bei Migräne wirksam sein können.

Barbitursäurederivate

Aus dieser Substanzgruppe sind am besten für eine antiepileptische Therapie *Phenobarbital*² (5-Phenyl-5-äthyl-barbitursäure) und *Methylphenobarbital*³ (1-Methyl-5-phenyl-5-äthylbarbitursäure) geeignet. Methylphenobarbital hat etwa dieselbe krampfhemmende Wirkung wie Phenobarbital, die hypnotische Wirkung, die bei der Behandlung der Epilepsie als unerwünschte Nebenwirkung anzusehen ist, ist dagegen wesentlich schwächer. Methylphenobarbital ist daher im allgemeinen vorzuziehen. Die Tagesdosierung liegt im Bereich zwischen 0,1 und 0,6 g. Schwere Nebenwirkungen sind selten (s. S.129).

In der Wirkung vergleichbar mit Phenobarbital ist *Primidon*⁴ (5-Phenyl-5-äthyl-hexa-hydropyrimidin-4,6-dion, Desoxyphenobarbital), das in Tagesdosen von 0,5 bis 1,0 (bis 1,5) g gegeben werden muß. Bei den Nebenwirkungen steht der hypnotische Effekt mit den entsprechenden Auswirkungen auf die Psyche (Benommenheit, Antriebsverarmung, Denkerschwerung etc.) im Vordergrund.

Die Hauptindikation für Methylphenobarbital, Phenobarbital und Primidon ist die Epilepsie mit dem grand-mal-Charakter; petit-mal-Fälle und psychomotorische Anfälle sprechen weniger gut an.

Hydantoinderivate

Die Substanzen *Phenytoin*¹ (5,5-Diphenylhydantoin) und *Mephentyoin*² (3-Methyl-5-äthyl-5-phenyl-hydantoin) besitzen eine starke krampf-
unterdrückende Wirkung, ohne zu ausgeprägte
sedativ-hypnotische Eigenschaften aufzuweisen. Einen Hinweis auf den Wirkungsmechanismus der Hydantoine geben Befunde, bei denen ein stabilisierender Einfluß auf die Membran peripherer Nerven und der Herzmuskulatur gezeigt wurde. Die benötigten Tagesmengen liegen zwischen 0,2 und 0,6 g, allerdings bestehen starke individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit. Da die Wirkung der Hydantoinderivate allmählich eintritt, hat die Therapie mit langsam ansteigenden Mengen zu beginnen. Neben den grand-mal-Anfällen lassen sich ebenfalls gut die psychomotorischen Epilepsieformen behandeln. Beim Vorliegen einer grand-mal-Epilepsie ist eine Kombination von Barbitursäure- und Hydantoinderivaten oft zweckmäßig.

Als Nebenwirkungen treten Dösigkeit und psychische Beeinträchtigung (konfuses Verhalten, depressive Verstimmung, paranoide Vorstellung etc.) auf, daneben kommen verhältnismäßig häufig Arzneimittelalexantheme vor, manchmal auch gastrointestinale Störungen, Lupus-erythematoses-Syndrom, eine Lymphadenopathie und Hyperkinesen, sowie andere neurotoxische Sym-

¹ Tegretal® = 5-Carbamoyl-5H-dibenz-(b,f)-azepin

² Luminal®, Phenaemal®,

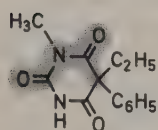
³ Prominal®

⁴ Mylepsin®

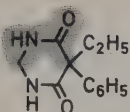
¹ Epanutin®, Phenydan®, Zentropil®

² Mesantoin®

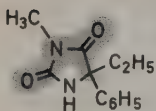
ptome, die bei Fortsetzung der Therapie irreversibel sein können (Gangataxie, Diplopie). Eine spezifische Nebenwirkung, die wohl nur bei chronischer Zufuhr von Hydantoinderivaten (vor allem Phenytoin) beobachtet wird, besteht in einer Hyperplasie der Gingiva. Teratogene Wirkungen in Form von knöchernen Deformationen an den Händen von Neugeborenen werden beobachtet. Durch Phenytoin und andere Antiepileptika wird der Vitamin-D-Stoffwechsel im Organismus beeinträchtigt, so daß bei Kindern und Erwachsenen Rachitis bzw. Osteomalazie entstehen können. Auf eine prophylaktische resp. therapeutische Zufuhr von Vit. D₃ ist daher zu achten.



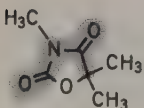
Barbitursäure-Derivate
(z. B. Methylphenobarbital =
3-Methyl-5-äthyl-
5-phenylbarbitursäure)



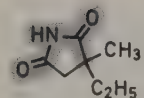
Hydopyrimidin-4,6-dion-Derivate
(z. B. Primidon = 5-Äthyl-5-phenyl-
hexahydro-pyrimidin-
4,6-dion)



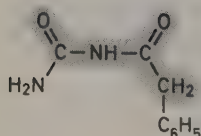
Hydantoin-Derivate
(z. B. Mephentyoin = 3-Methyl-
5-äthyl-5-phenylhydantoin)



Oxazolidin-2,4-dion-Derivate
(z. B. Trimethadion = 3,5,5-
Trimethyl-oxazolidin-2,4-dion)



Bernsteinsäureimid-(Succinimid-) Derivate
(z. B. Ethosuximid = 4-Methyl-4-äthylsuccinimid oder
4-Methyl-4-äthylpyrrolidin-
2,5-dion)



Acetylhornstoff-Derivate
(z. B. Phenacemid =
Phenylacetylhornstoff)

Oxazolidinderivate

Die Verbindungen *Trimethadion*¹ (3,5,5-Trimethyl-oxazolidin-2,4-dion) und *Paramethadion*² (3,5-Dimethyl-5-äthyl-oxazolidin-2,4-dion) sind besonders wirksam gegenüber Epilepsien von petit-mal-Charakter; grand-mal- und psychomotorische Anfälle werden kaum beeinflusst. Die benötigten Tagesdosen liegen zwischen 0,9 und 2,4 g, die Einstellung auf diese Pharmaka hat ebenfalls einschleichend zu erfolgen.

Tolerable Nebenwirkungen der Oxazolidinderivate bestehen in Schläfrigkeit, Ataxie, Magenreizung, Nausea; dazu tritt häufig eine Photophobie mit Verminderung der Sehschärfe auf, die bei Fortsetzung der Therapie verschwinden oder sich wenigstens bessern kann. Eine irreversible Schädigung des Sehvermögens ist nicht beobachtet worden. Beim Auftreten von Hautschädigungen muß die Therapie mit Oxazolidinderivaten abgebrochen werden. Die schwerste Nebenwirkung, auf die durch regelmäßige Blutbildkontrollen geachtet werden muß, besteht in einer Schädigung des blutbildenden Markes.

Succinimidderivate

Das 1-Methyl-4-phenyl-succinimid ist wirksam gegen petit-mal-Anfälle, vor allem Absencen. Besser bewährt sich Ethosuximid³, das bei kindlichen Absencen in über 50% der Fälle Anfallsfreiheit bewirkt. Große Anfälle werden nicht beeinflusst, striäre Hyperkinesen können ausgelöst werden.

Phenacemid

Phenacemid (Phenylacetylhornstoff)⁴ sollte nur bei Epilepsien angewendet werden, die gegenüber den anderen Medikamenten refraktär sind, da die Nebenwirkungen zu ausgeprägt sind (toxische Psychose, Leber- und Knochenmarkschädigung).

¹ Tridione®

² Paradione®

³ Suxinutin®

⁴ Phenuron®

Psychopharmaka

Seit ältesten Zeiten haben sich die Menschen bestimmte Mittel einverleibt, um Wirkungen auf ihre Psyche zu erzielen. Dabei hatten sie verschiedene Absichten: Die Mittel sollten das Denken oder die körperliche Leistungsfähigkeit verbessern, körperliche und seelische Schmerzen lindern, die Stimmungslage erhöhen oder die Phantasie anregen, eventuell sogar Halluzinationen auslösen. Durch Anwendung psychologischer Methoden war es möglich, die verschiedenen Mittel in Gruppen zusammenzufassen, zum Beispiel in Euphorika, Eidetika („Bildspender“) und Dynamika. Interessant erscheint die genaue Beschreibung einer absichtlich ausgelösten reversiblen Psychose („Modellpsychose“), zum Beispiel durch die aus einem mexikanischen Kaktus gewonnene Substanz Mescaline. Andererseits sind, abgesehen vom medikamentös ausgelösten Schock, bis vor kurzer Zeit alle Versuche gescheitert, Psychosen durch Pharmaka anders zu beeinflussen, als die Patienten durch starke Hypnotika in einen schlaf- oder nar-koseähnlichen Zustand zu versetzen.

Die *neue Entwicklung* der Psychopharmakologie nahm ihren Ausgang von drei verschiedenen Pharmaka: 1. Meprobamat, das seinerseits aus dem zentralen Muskelrelaxans Mephensin entwickelt wurde. 2. Die zweite Gruppe von Mitteln entstand aus der Beobachtung zentraler Nebenwirkungen von Antihistaminika (vor allem von Promethazin). Ihr Hauptvertreter wurde Chlorpromazin. 3. Die dritte Gruppe von Pharmaka wird durch das aus *Rauwolfia serpentina* stammende Alkaloid Reserpin repräsentiert, das vorwiegend wegen seiner Wirkung gegen den Hochdruck Verwendung findet. Erst bei dieser Therapie zeigten sich die psychotropen Wirkungen, die zum Gebrauch in der Psychiatrie führten. Die Einführung dieser Mittel in die Klinik hat vorher nichtgeahnte Möglichkeiten der Therapie psychiatrischer Erkrankungen eröffnet. Ständig werden neue Substanzen hergestellt, um die obengenannten Stoffe möglichst noch zu übertreffen. Die Entdeckung der halluzinatorischen Wirkung von Lysergsäurediäthylamid und die Reindarstellung von Psilocybin aus mexikanischen Pilzen, das gleichfalls eine „Modellpsychose“ erzeugen kann, haben die Erforschung der biochemischen Veränderungen bei Psychosen weiter angeregt.

Ungeachtet der zahlreichen *praktischen Erfolge* mit modernen Psychopharmaka wissen wir nur

wenig über die Pathogenese der psychischen Erkrankungen und *nichts über den molekularen Wirkungsmechanismus* der bei diesen Erkrankungen wirksamen Pharmaka. Allerdings sprechen doch jetzt eine Reihe von Beobachtungen und Befunde dafür, daß zumindest ein Teil der Psychosen irgendwie mit Störungen im Stoffwechsel biogener Amine verknüpft ist. Außerdem beeinflussen Psychopharmaka ihrerseits wiederum den Stoffwechsel der Amine im Gehirn. Zur experimentellen Testung der Psychopharmaka benutzt man Tierversuche, in denen das psychische Verhalten der Versuchstiere mit und ohne Pharmaka objektivierend registriert wird. Man hofft dann, auf Grund von Analogieschlüssen neue und bessere Substanzen auffinden zu können.

Derartige Methoden erstrecken sich zum Beispiel auf folgende Gebiete: 1. Motorische Funktionen. Die Spontanaktivität oder die Geschicklichkeit auf rotierendem Zylinder oder schiefer Ebene wird geprüft. 2. Lernen und Merkfähigkeit. Mit Hilfe von Konditionierung ist es möglich, Versuchstiere zu veranlassen, nur auf bestimmte Signale hin auf einen Hebel zu drücken, um als „Belohnung“ Futter zu erhalten. Die Signale können in verschiedenen Schwierigkeitsgraden angeordnet werden. 3. Perzeption und Diskrimination. Diese Fähigkeiten können etwa mit Hilfe von optischen oder akustischen Signalen getestet werden. 4. Emotion und Motivierung. Derartige Untersuchungen benützen entweder Hunger- und Dursttrieb zur Auslösung bestimmter Verhaltensweisen oder auch Furcht und Konfliktsituationen (z. B. durch Anblasen von Katzen mit Luft oder bei Ratten durch elektrische Schläge auf dem Wege zum Futter). Dadurch entsteht eine „experimentelle Neurose“.

Trotz des ausgedehnten Gebrauches dieser Methoden sind die gewonnenen Ergebnisse nur mit *großer Kritik* auf menschliche Verhältnisse zu übertragen. So kann zum Beispiel ein „sedativer“ oder „tranquillierender“ Effekt bei den Versuchstieren dadurch vorgetäuscht sein, daß die Prüfsubstanz eine muskellähmende, curareartige Wirkung hat. Oder der als Test verwendete Hungertrieb kann dadurch gestört sein, daß bei dem Versuchstier durch die Prüfsubstanz eine Gastritis, eine allgemeine Übererregbarkeit oder eine Kreislaufstörung aufgetreten ist. Auch Seh- und Hörstörungen können die Perzeption der Signale verändern. Beim Menschen werden Psychopharmaka nicht nur direkt zur Therapie der einschlägigen Erkrankungen verwendet; sondern es wird auch versucht, durch psychologische und Ge-

schicklichkeitsteste, durch Elektroenzephalogrammuntersuchungen, durch Fragebogenexploration etc. Näheres über die Wirkungen zu erfahren.

Die *Terminologie der Psychopharmaka* ist bei verschiedenen Autoren unterschiedlich, die Zahl der Termini ist, wie immer in der Psychiatrie, beträchtlich. Man kann unterscheiden zwischen Euphorika, Psychotomimetika, Neuroplegika („major tranquilizers“), Thymoleptika, Thymoretika, Tranquillantien („minor tranquilizers“) und Psychoanaleptika. Die Grenzen zwischen den einzelnen Gruppen sind nicht scharf zu ziehen, aber aus Gründen der verschiedenen Indikationsstellungen zweckmäßig. Im Gegensatz zu den antidepressiv wirkenden Thymoleptika wirken die Psychoanaleptika auch bei geistig gesunden Menschen stimulierend.

Um einen großen Überblick über die Wirkungsqualitäten und die Indikationen der therapeutisch wichtigen Psychopharmaka zu geben, sind in Abb. 51 grob schematisch die entsprechenden Eigenschaften zusammengestellt. Für eine Reihe von zentral wirkenden Substanzgruppen kann die genauere Lokalisation des Angriffspunktes im Gehirn bereits angegeben werden. Tab. 9 enthält eine derartige Übersicht.

Euphorica

Einige Substanzen vermögen die Stimmungslage mancher Menschen zu erhöhen. Dabei kann ein Zustand von Euphorie entstehen, in dem diese Menschen die Welt und ihre eigene Existenz besonders lebhaft genießen und in dem Empfindungen und Gedanken lustbetont sind. Es ist sehr verständlich, daß diese Menschen bestrebt sind, einen solchen seelischen Zustand häufig herbeizuführen, insbesondere, wenn sie mit ihrem Leben unzufrieden sind oder mit ihren Konflikten nicht fertig werden (Neurosen). Die zu diesem Zweck eingenommenen „Euphorika“ (mitunter auch Rauschgifte genannt) vermögen zwar häufig im Augenblick den Wunsch zu erfüllen, bringen aber die Gefahr der Gewohnheitsbildung (psychischen Abhängigkeit) oder gar der Sucht mit sich. Zu dieser Gruppe von Substanzen gehören nicht nur solche, die Unlustgefühl und Schmerzen beseitigen („Betäubungsmittel“), sondern auch solche, welche die psychische und geistige

Aktivität über die normale Ausgangslage erhöhen.

Alkohol wird in der ganzen Welt am häufigsten als Euphorikum benutzt. Die Zahl der Fälle von Gewohnheitsbildung und Sucht nach Alkohol ist wesentlich größer als von allen anderen Mitteln zusammengenommen (über die Toxikologie des „Äthanol“, s. S. 287). Eine sehr große, in ihrem Ausmaß nicht genau übersichtbare Gruppe stellen ferner die Menschen dar, die psychisch von Hypnotika abhängig sind. Nicht nur Barbiturate, sondern auch andere Schlafmittel sind hierher zu rechnen. Dabei wird eventuell ebenfalls eine Euphorie angestrebt. *Morphin* und morphinähnlich wirkende Opiate erzeugen bei gesunden Menschen anfangs nicht immer eine Euphorie, häufig sogar Unbehagen. Aber durch wiederholte Zufuhr können auch psychisch gesunde Menschen von diesen Stoffen abhängig werden. *Cocain* ist als Euphorikum in Form des reinen Alkaloid selten in Gebrauch, obgleich die Verwendung der Droge selbst, der Blätter von *Erythroxylon coca*, in Südamerika noch außerordentlich verbreitet ist. Die *Weckamine* *Amphetamin*¹, *Methamphetamin*², *Phenmetrazin*³ wirken in Bezug auf Leistungssteigerung, Ermüdungsbeseitigung und Euphorisierung ähnlich wie Cocain. In allen Fällen ist eine Erregung sympathischer Zentren beteiligt.

Psychotomimetika

Diese Substanzen werden auch als Psychosomimetika, Psychodysleptika, Psychedelika oder Halluzinogene bezeichnet. Von einigen Drogen ist es seit langem bekannt, daß sie bei normalen Menschen akut einen *psychoseähnlichen Zustand* auslösen können. Die dabei auftretenden Erscheinungen haben Ähnlichkeit mit den bei Schizophrenen vorkommenden Symptomen. Dabei spielen Entfremdungserlebnisse und vor allem Halluzinationen eine Rolle, so daß die Stoffe mit Recht *Halluzinogene* genannt werden. Die Symptome treten kurze Zeit nach der Einnahme der Substanz auf und klingen meist nach einigen Stunden oder einigen Tagen wieder ab. Die unter dem Einfluß von Psychotomimetika stehenden Personen können sich und andere Menschen gefährden. Häufig zeigt sich eine Gewöhnung

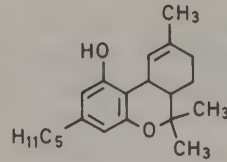
¹ Benzedrin®, Elastonon® ² Pervitin® ³ Preludin®

(erhöhte Toleranz) bei wiederholter Zufuhr und eine psychische, aber keine physische Abhängigkeit. Obwohl „Modellpsychose“ und endogene Psychose sich nicht völlig gleichen, ist es doch bemerkenswert, daß durch eine intravenöse Zufuhr von Chlorpromazin sehr schnell die Symptome einer durch Mescaline ausgelösten „Psychose“ beseitigt werden. Chlorpromazin ist auch bei endogenen Psychosen als wirksames Mittel im Gebrauch. Von den bei gesunden Menschen *akut auslösbaren* „Psychosen“ sind die Psychosen zu unterscheiden, die nach *chronischem Abusus* von Alkohol, Weckaminen oder Barbituraten auftreten können.

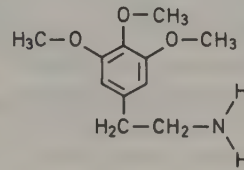
Haschisch ist ein aus Cannabis indica, dem indischen Hanf, gewonnenes Harz, das durch Rauchen imprägnierten Tabaks oder per os aufgenommen wird. Marihuana sind die getrockneten und zerkleinerten Blätter derselben Pflanze, die ebenfalls geraucht werden. Der wichtigste Wirkstoff ist Δ^9 -[bzw. Δ^1]-Tetrahydrocannabinol. Der Mißbrauch dieser Droge hat in den letzten Jahren in vielen Ländern erheblich zugenommen.

Nach Inhalation setzt die Wirkung von Haschisch schnell ein und ist stärker als nach oraler Aufnahme. Nach mäßigen Dosen treten bei nichtgewöhnten Personen folgende somatische Symptome auf: Zunahme der Pulsfrequenz, Rötung der Konjunktiven, Trockenheit des Mundes, Nausea. Die psychischen Symptome hängen sehr stark von dem Charakter des Betreffenden und der Umgebung, ob alleine oder in Gemeinschaft, ab. Im Vordergrund steht eine Änderung der Bewußtseinslage, die Welt wird traumhaft verkannt, das Zeit- und Raumempfinden werden verändert, Ideenflucht ist ausgeprägt. Die Grundstimmung ist meistens gehoben (Euphorie), Halluzinationen können auftreten, die Mimik und andere Äußerungen erscheinen dem Außenstehenden inadäquat. Die Wirkung klingt nach einigen Stunden wieder ab. Die Substanz verweilt aber erheblich länger im Körper, vor allem im Gehirn. Eine nachträgliche depressive Verstimmung kann auftreten. Nach höheren Dosen treten psychoseartige Symptome auf wie Halluzinationen, Angstzustände, Depersonalisation, Fehlhandlungen, evtl. mit tödlichem Ausgang (z. B. Sprung aus dem Fenster in der Annahme, fliegen zu können).

Die psychische Wirkung ist bei Wiederholung ausgeprägter als nach der ersten Zufuhr. Da der Wirkstoffgehalt des zur Verfügung stehenden Materials stark schwankt, ist die Wirkung im Einzelfall, d. h. die Stärke der psychischen Veränderungen nicht voraussehbar. Bei längerem Gebrauch von Haschisch ist mit zunehmender Indo-

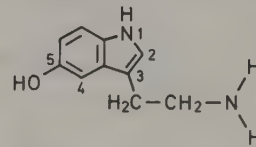


Δ^9 -Tetrahydrocannabinol



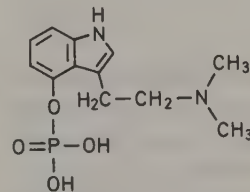
Mescaline

1-(3',4',5'-Trimethoxy-phenyl)-2-amino-äthan
(Vergleiche mit der Struktur von Noradrenalin)



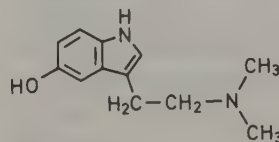
Serotonin

5-Hydroxy-tryptamin



Psilocybin

Phosphorsäureester des 4-Hydroxy-N',N'-dimethyl-tryptamin



Bufotenin

Dimethylserotonin, 5-Hydroxy-N',N'-dimethyl-tryptamin

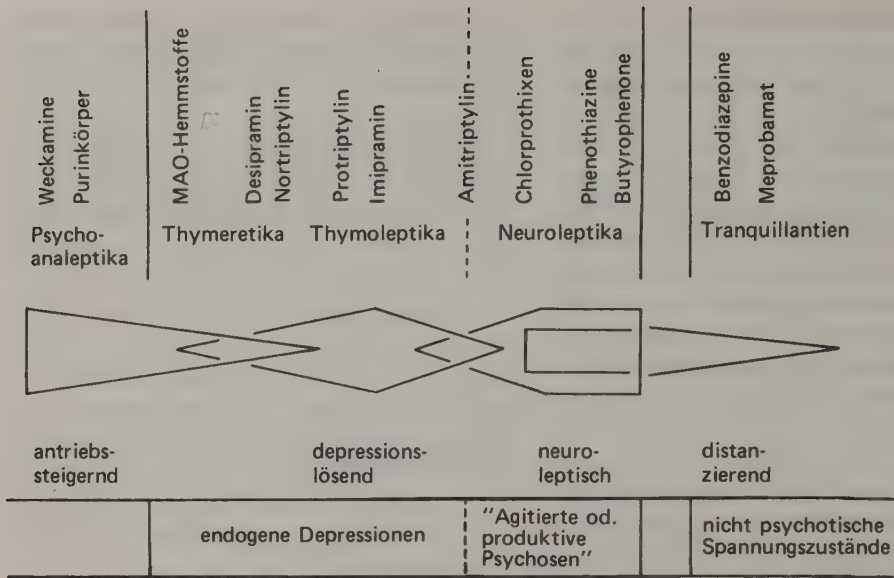


Abb. 51. Schematische Zusammenstellung der Wirkungsqualitäten von Psychopharmaka und ihren Indikationen.

Tab. 9. Darstellung der vorherrschenden Ansichten über die Wirkung von Pharmaka auf verschiedene Funktionseinheiten des Zentralnervensystems. Die Angaben gelten für „normale“ Dosierungen. Nach Gabe größerer Mengen werden auch die Funktionen anderer Hirnabschnitte beeinträchtigt.

+ = Funktionshemmung, Ø = keine Beeinträchtigung

„Angriffspunkte“ Substanzen	Cortex	Limbisches System	Hypothalamus	Formatio reticularis	Tectoretic. Bahnen	Pons u. Med. oblong.
Barbiturate	+	+	+	+	Ø	+
Neuroleptika	Ø	Ø	+	Ø	+	(+)
Benzodiazepine	Ø	+	Ø	+	Ø	Ø
Meprobamat	Ø	+	+	+	Ø	Ø

lenz, Unproduktivität und Vernachlässigung der Hygiene zu rechnen, so daß die Übernahme oder Erfüllung sozialer Funktionen unmöglich wird. Diese Erscheinungen treten bei Jugendlichen bereits innerhalb kurzer Frist ein, während sie sich beim chronischen Alkoholabusus im allgemeinen erst nach einer Latenz von 10 bis 15 Jahren bemerkbar machen. Neben dieser direkten Gefahr, die der Haschischgebrauch mit sich bringt, ergibt sich ein noch stärkeres Risiko dadurch, daß Haschisch erfahrungsgemäß häufig als Schrittmacher für stärker wirksame Rauschgifte wie LSD, Heroin und andere wirkt. Es kann zu einer Polytoxikomanie kommen, d. h. dem Süchtigen ist es gleichgültig, welches Halluzinogen er zuführt.

Damit wird die Prognose für die Überwindung der „Drogenabhängigkeit“ noch wesentlich schlechter, die auch schon bei chronischem, reinem Haschischgebrauch ungünstig genug ist. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, aufklärend und prophylaktisch auf die Jugendlichen einzuwirken.

Mescaline ist ein Rauschgift mit ähnlichen Wirkungen wie Haschisch. Diese Substanz stammt aus mexikanischen Kakteen (Anhaloniumarten), deren Zubereitungen bei religiösen Zeremonien Verwendung fanden. Es handelt sich chemisch um eine noradrenalinähnliche Substanz mit nur geringen Kreislaufwirkungen. Bemerkenswert ist auch hier das Auftreten von Halluzinationen

und Gespaltensein der Persönlichkeit. Schizophrenen haben trotz sonst ähnlichen Zustandsbildes meist keine Euphorie, sondern eher Angst. Das Mittel ist per os wirksam. In einigen Fällen wurden bei Schizophrenen abartige Methylierungsprodukte biogener Amine nachgewiesen, die mescalinartige Wirkung besitzen und daher in einen ursächlichen Zusammenhang mit der Erkrankung gebracht werden.

Indolderivate

Psilocybin wird aus mexikanischen Pilzen gewonnen. Seine Wirkungen sind denen des Mescalins ähnlich, obgleich es sich nicht um ein Noradrenalin-, sondern um ein Indol- bzw. Tryptaminderivat handelt. Die Substitution in 4-Stellung ist für die halluzinogene Wirkung nicht Bedingung; denn die Einführung von zwei Methylgruppen in die Aminogruppe des Serotonins führt zum halluzinogenen Bufotenin, das im Krötensekret und im Samen einer südamerikanischen Pflanze, Piptadenia peregrina, vorkommt.

Lysergsäure ist Bestandteil aller Alkaloide von Secale cornutum, es hat aber keine pharmakologischen Wirkungen. Lysergsäurediäthylamid (LSD) dagegen erzeugt in Dosen von 0,2 bis 0,4 mg per os beim Menschen mescalinähnliche Symptome, aber häufig Angst und panische Reaktionen. Es handelt sich wie bei Psilocybin um ein 4-substituiertes Indolderivat (s. Formel S. 37). Es ist relativ leicht zugänglich (einfache chemische Synthese), so daß der Mißbrauch weit verbreitet ist. Obgleich das Absetzen von LSD Entziehungssymptome im strengeren Sinne vermissen läßt, kann es bei emotionell Labilen und Psychopathen, auch nach einem freien Intervall, eine eventuell wochenlang anhaltende Veränderung des Bewußtseins herbeiführen. Es scheinen sogar psychische Dauerschäden vorzukommen; ferner sind Chromosomenveränderungen beim Menschen beschrieben worden.

Neuroleptika, Neuroplegika

Die Besonderheit der Neuroleptika (Neuroplegika) liegt darin, daß sie auch in großen Dosen nicht zur Narkose führen und kleinere Mengen bereits starke Einflüsse auf die psychische Grundbefindlichkeit des durch Wahnideen und Hallu-

zinationen erregten psychotischen Patienten haben. Es kommt zu einer tiefen Beruhigung, Apathie und Schlaf, aber nicht zu einer Narkose: der Kranke bleibt erweckbar. Veränderungen des Elektroenzephalogramms gegenüber dem Ruhezustand, die auf Aktivierung vorgeordneter Hirnteile durch das aktivierende tektoretikuläre System des Hirnstammes zu beziehen sind, lassen sich durch Neuroplegika hemmen. Durch den dämpfenden Einfluß der Neuroplegika auf Affektivität, Psychodynamik und Grundbefindlichkeit wird der Kranke in die Lage versetzt, sich von seinem psychotischen Zustand zu distanzieren und auf ein Gespräch mit dem Arzt einzugehen. Es handelt sich dabei nicht um eine spezifische Heilwirkung bei einer bestimmten Psychose. Man behandelt deshalb nicht Krankheiten, sondern „Zielsymptome“, das heißt zum Beispiel psychomotorische Erregungszustände, hochgradige affektive Spannungen oder psychotische Erlebnisproduktionen. Die Dauer psychotischer Erkrankungen wird durch die Pharmakotherapie im allgemeinen nicht abgekürzt. Der Patient wird aber traktabler, die pflegerischen Aufgaben werden erleichtert. Aber nicht nur psychische, sondern auch körperliche Begleitsymptome sind bei allen verwendeten Mitteln zu erwarten. Es ist nicht erwiesen, ob die körperlichen Nebenwirkungen (z. B. „Parkinsonismus“) für den Erfolg der antipsychotischen Therapie nötig sind.

Die Neuroleptika und auch die Tranquillantien beeinflussen bei psychotischen und nichtpsychotischen Kranken die Wechselwirkung zwischen der Psyche und dem Vegetativum. Unter ihrem Einfluß werden die als Ziele psychischer Alteration dienenden Organe (Bronchialbaum, Magenschleimhaut, Gefäße, Herz usw.) „vegetativ dezentralisiert“ oder „psychovegetativ entkoppelt“. Daher ihre erfolgreiche Anwendung auch in der inneren Medizin bei eventuell psychisch überlagerten Erkrankungen, wie Asthma, Ulcus ventriculi, Hypertonie, Arrhythmien usw.

Auf welche Weise die Neuroplegika in den Zellstoffwechsel des Gehirns eingreifen, ist unbekannt. Zahlreiche Einzeluntersuchungen zur Erforschung des Angriffspunktes liegen vor. Sie haben aber bisher nicht zu einer befriedigenden Vorstellung geführt.

Bei der Verwendung einiger Antihistaminika in der Therapie allergischer Erkrankungen treten

Nebenwirkungen in Form von Müdigkeit und zentraler Dämpfung auf. Außerdem verstärken diese Substanzen die Wirkungen von Hypnotika und Narkotika beträchtlich. Derartige Effekte zeigen die Antihistaminika der Phenothiazin-Gruppe, zum Beispiel Promethazin¹. Als wichtigste Substanz und Prototyp der ganzen neuen Gruppe erwies sich Chlorpromazin. Das Molekül besteht aus einem massiven Körper von drei nicht völlig in einer Ebene liegenden Sechsringen, der in 10-Stellung eine Dimethylamino-propyl-Seitenkette und in Position 3 ein Chloratom trägt. Während eine Substitution in Stellung 3 nicht obligat ist, taucht die Seitenkette in offener oder versteckter Form bei allen Substanzen dieser Arzneimittelgruppe wieder auf. Werden einzelne Atome im Ringsystem durch andere ersetzt, so ändern sich damit die biologischen Wirkungen nur unwesentlich oder gar nicht („Analogpräparate“, s. S. 243). Völlig verändert wird durch einen solchen „Atomtausch“ aber die Benennung. So wird aus dem Phenothiazinderivat Chlorpromazin durch Austausch des Stickstoffatoms gegen ein Kohlenstoffatom in Position 10 das Thiaxanthen-derivat Chlorprothixen. (Es sei auf die Sammlung chemischer Grundstrukturen im Anhang S. 294 hingewiesen.) Wird das im Zentrum vorhandene S-Atom durch zwei Atome ersetzt (wie beim Imipramin, s. Formeln S. 153), so verliert das Ringsystem seine relativ flache Konfiguration. Es knickt um eine etwa in der Mitte liegende Achse ab, so daß der C-Ring fast senkrecht auf der Ebene steht, die durch die Ringe A und B gebildet wird. Interessanterweise besitzen diese Verbindungen thymoleptische Wirkungen.

Chlorpromazin²

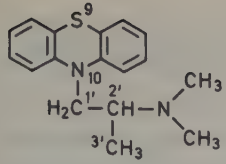
Nach oraler Einnahme von 25 bis 50 mg Chlorpromazin erreicht die zentral dämpfende und distanzierende Wirkung in 1 Stunde das Maximum und hält etwa 5 Stunden an. Die Substanz wird wohl vorwiegend in der Leber abgebaut (Ringhydroxylierung); bei Lebererkrankungen ist die sedierende Wirkung von Chlorpromazin verstärkt. Etwa 10% werden im Harn als Sulfoxyd ausgeschieden. Außer den allen Neuroplegika zukommenden Wirkungen auf die Psyche (Beruhigung, Dösigkeit, Schläfrigkeit) lassen sich

zahlreiche Wirkungen des Chlorpromazin auf das zentrale und das vegetative Nervensystem feststellen. Die Substanz hemmt Funktionen des tectoretikulären Systems, des Thalamus, der Area postrema (von der aus Erbrechen ausgelöst werden kann) und auch in gewissem Ausmaß des Brechenzentrums. Chlorpromazin besitzt ferner eine anticholinerge, adrenolytische und Antihistamin-Wirkung. Der Blutdruck sinkt besonders nach intramuskulärer Zufuhr etwas ab. Es verstärkt die Wirkung zahlreicher zentral dämpfender Substanzen, zum Beispiel der Opiate, Barbiturate und Narkosemittel, des Alkohols und der Sedativa. Die Wärmeregulation wird wohl vorwiegend durch Einwirkung auf das Zwischenhirn gestört. Die Haut ist warm und blaß, die normale Körpertemperatur sinkt ab. Durch Wärmeentzug (Eispackungen auf die Haut) ist leicht eine künstliche Hypothermie zu erzeugen (artefizielle Hibernation); bei hoher Umgebungstemperatur ist mit entsprechenden Hyperthermien zu rechnen.

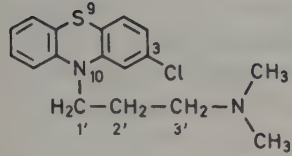
Nebenwirkungen. Lokal wirkt Chlorpromazin zwar anästhetisch, aber gewebsreizend. Es sollte deshalb möglichst verdünnt und nicht subkutan injiziert werden. Die zentral dämpfende Wirkung von Chlorpromazin mag bei manchen ambulanten Patienten erwünscht sein, aber mit stärkeren Störungen ist nach gleichzeitigem Alkoholgenuß oder zusätzlicher Einnahme von Hypnotika zu rechnen (Vorsicht Autofahrer!). Nach langer Zufuhr (2 bis 3 Wochen) kann die sedierende in eine erregende Wirkung umschlagen. Verschiedene allergische Hautreaktionen können in etwa 10% der Fälle auftreten, in etwa 3% auch Thrombophlebitiden. Störungen im vegetativen System, wie Tachykardie im Zusammenhang mit Blutdrucksenkung oder orthostatischem Kollaps, Trockenheit des Mundes und Schwellung der Nasenschleimhaut, Störungen der Funktion des Magen-Darm-Kanals und der Blase sind öfter zu beobachten. Zeichen von Parkinsonismus treten nach größeren Dosen und längerer Zufuhr häufig auf (s. S. 102), sie gehen nach Absetzen von Chlorpromazin im allgemeinen wieder zurück und lassen sich, solange sie funktioneller Natur sind, durch Anti-Parkinson-Mittel durchbrechen. Der Parkinsonismus bleibt in einigen Fällen auch nach Beendigung der Neuroleptikumzufuhr bestehen. Im übrigen ist ein voller therapeutischer Erfolg durch Neuroleptika nicht an das Auftreten von

¹ Atosil®, Phenergan®

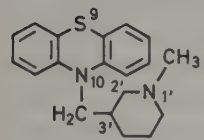
² Largactil®, Megaphen®, Thorazin®



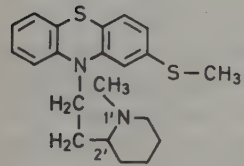
Promethazin¹
10-(2'-Dimethylamino-n-propyl)-phenothiazin



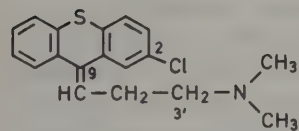
Chlorpromazin²
10-(3'-Dimethylamino-n-propyl)-3-chlor-phenothiazin



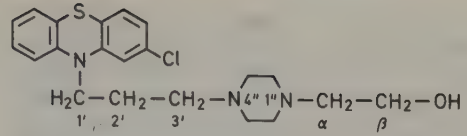
Pecazin³ § 154
10-[1'-Methyl-piperidyl-(3')-methyl]-phenothiazin



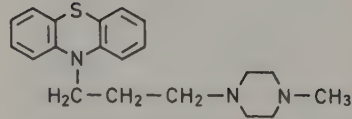
Thioridazin⁴
10-[1'-Methyl-piperidyl-(2')-äthyl]-3-methyl-mercapto-phenothiazin



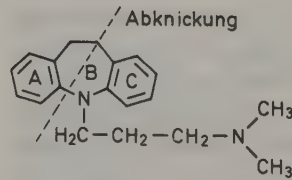
Chlorprothixen⁵ § 155
9-(3'-Dimethylamino-propyliden)-2-chlor-thioxanthen



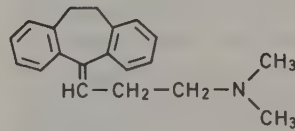
Perphenazin¹
10-[3'-(1''-β-Hydroxyäthyl-4''-piperazinyl)-propyl]-3-chlor-phenothiazin



Perazin²
10-[3'-(1''-Methyl-4''-piperazinyl)-propyl]-phenothiazin



Imipramin³
N-(3'-Dimethylamino-propyl)-imino-dibenzyl
oder 5-(3'-Dimethylamino-propyl)-10,11-dihydro-5H-dibenz-(b,f)-azepin!



Amitriptylin⁴
5-(3'-Dimethyl-amino-propyliden)-10,11-dihydro-5H-dibenzo-(a,d)-cyclohepten

¹ Atosil®, Phenergan®

² Largactil®, Megaphen®, Thorazin®

³ Mepazin, Pacatal®

⁴ Melleril®

⁵ Taractan®, Truxal®

¹ Decentan®

² Taxilan®

³ Tofranil®

⁴ Laroxyl®, Saroten®, Tryptizol®

Parkinson-artigen Symptomen als sogenannten „Begleitwirkungen“ gebunden. Leberfunktionsstörungen sind auf Grund von Funktionsprüfungen und Biopsie in einem großen Teil der Fälle beobachtet worden. Sie gehen meistens trotz weiterer Chlorpromazinzufuhr zurück, aber in 0,5 bis 1% der Fälle kommt es zu einer cholestatischen Hepatose, die aber in den meisten Fällen nach Absetzen des Medikamentes reversibel ist. Bei einigen Patienten führte diese Erkrankung jedoch zum Tode (bei schon vorgeschädigter Leber?). In 0,5% der Fälle sind Agranulozytosen vorgekommen. Ebenfalls sehr selten werden auch Ödeme, Krämpfe, Lichtüberempfindlichkeit, Hyperpigmentierung, Gynäkomastie bei Männern, Menstruationsstörungen und Lactation bei Frauen beobachtet. Plötzliche Todesfälle ungeklärter Ursache sind bei physisch gesunden Psychotikern nach langdauernder Zufuhr hoher Dosen beschrieben worden. Sie mögen eine ähnliche Ursache haben wie die Herzrhythmusstörungen, „toxische Kardiomyopathien“, die bei Jungendlichen beobachtet wurden.

Indikationen. In der *Psychiatrie* haben Chlorpromazin und Verwandte ein weites Verwendungsgebiet gefunden. Besonders bei Schizophrenie, bei manischen Zuständen, bei toxischen und senilen Psychosen haben sich die Mittel dieser Gruppe bewährt. Durch diese Substanzen werden die Geisteskrankheiten nicht geheilt und die sonstige psychiatrische Behandlung wird somit nicht überflüssig. Aber die Hospitalisierungzeit der Geisteskranken läßt sich seit Einführung dieser Mittel in vielen Fällen beträchtlich abkürzen. Die Tagesdosen von Chlorpromazin liegen meistens anfangs bei 400 mg per os (oder selten intramuskulär), später bei 150 bis 300 mg. Chlorpromazin wird als Hilfsmittel bei Entziehungskuren von Alkoholikern und anderen Süchtigen verwendet. Bei Alkoholikern werden mit Rücksicht auf eine eventuelle vorhandene Leberschädigung Chlorpromazinverwandte vorgezogen. Auch bei einer Reihe von *nichtpsychiatrischen* Erkrankungen hat sich Chlorpromazin bewährt, zum Beispiel zur Prämedikation von Narkosen, bei Erbrechen (außer bei Bewegungskrankheiten), schwerem Singultus und bei einigen Krankheiten mit Beteiligung psychischer Faktoren, wie Asthma bronchiale, Kreislaufstörungen und Pruritus. Die Dosen bei den Indikationen der inneren Me-

dizin sind 3 bis 4mal täglich 25 mg per os. Selten muß Chlorpromazin intravenös gegeben werden.

Kontraindikationen. Bei Leberschädigungen verschiedener Ursache sind ebenso wie bei koma-tösen Zuständen (z.B. Narkosen, Schlafmittelvergiftungen) die Mittel dieser Gruppe kontraindiziert. Wegen der Gefahr des orthostatischen Kollapses sollten bei ambulanten Patienten diese Substanzen nicht parenteral oder auch nicht in großen Dosen per os gegeben werden, besonders wenn eine zerebrale Arteriosklerose oder Koronarsklerose vorliegt.

Chlorpromazinverwandte

Um bei der großen Zahl von Chlorpromazinverwandten eine Übersicht zu gewinnen, ist es zweckmäßig, die Wirkungen dieser Mittel jeweils denen des Chlorpromazin als Vergleichssubstanz gegenüberzustellen. Dabei ist auch hier wie in allen anderen Fällen zu beachten, daß eine Wirksamkeit in kleineren Dosen noch nicht eine bessere klinische Brauchbarkeit bedeuten muß. Immerhin zeigt sich bei manchen Substanzen eine bessere Wirkung gegen bestimmte „Zielsymptome“. So werden die mehr apathischen und in sich gekehrten Patienten anscheinend erfolgreicher mit piperazinsubstituierten Chlorpromazinderivaten behandelt. Andererseits kann bei agitierten und besonders älteren psychotischen Kranken gerade die Dösigkeit von Nutzen sein, die durch Chlorpromazin und seine nichtpiperazinsubstituierten Verwandten hervorgerufen wird.

Von den *Chlorpromazinverwandten ohne Piperazinsubstitution* sind zu nennen: *Promazin*¹ ist chemisch mit Chlorpromazin fast identisch, es fehlt nur das Chloratom am Phenothiazinring. Die pharmakologischen Wirkungen der beiden Substanzen stimmen überein, aber Promazin hat schwächere Wirkungen und Nebenwirkungen. Eine Leberschädigung wurde bisher nicht beschrieben. *Pecazin*² und *Triflupromazin*³ sind im ganzen wie Promazin, *Thioridazin*⁴ wie Chlorpromazin zu beurteilen. Extrapyramidale Störungen sind nach Thioridazin seltener. Agranulozytosen und Störungen der Ejakulation sind ebenfalls beschrieben. Nach hohen Tagesdosen (mehr als 1,6 g) wurde bei manchen Kranken, wie auch nach einigen ver-

¹ Verophen®

² Mepazin, Pacatal®

³ Psyquil®

⁴ Melleril®

wandten Verbindungen, eine Verminderung der Sehschärfe und Störung des Nachtsehens beobachtet. Diese Erscheinungen beruhen auf einer meistens irreversiblen Schädigung der Netzhaut, die unter dem Bilde einer Retinopathia pigmentosa verläuft. Thioridazin wird eventuell in der inneren Medizin verwendet. Im *Thiaxanthenderivat Chlorprothixen*¹ ist das Stickstoffatom im Phenothiazinring des Chlorpromazin durch ein Kohlenstoffatom ersetzt. Die Nebenwirkungen sind denen des Chlorpromazin ähnlich, im Wirkungsspektrum der Substanz ist eine gewisse thymoleptische Komponente enthalten.

Die *piperazinsubstituierten Phenothiazinderivate* sind auf die Dosis bezogen neuroleptisch und auch antiemetisch wirksamer als Chlorpromazin und die obengenannten Chlorpromazinverwandten. Aggressivität und Halluzinationen werden vermindert. Die Kranken werden trotz allgemeiner Beruhigung weniger schläfrig als nach entsprechend wirksamen Dosen der nichtpiperazinsubstituierten Verbindungen. Die antiemetische Wirkung schließt im Gegensatz zu Chlorpromazin auch die Bewegungskrankheiten ein. *Nebenwirkungen* sind im wesentlichen ähnlich wie nach Chlorpromazin, aber teilweise schwächer. Ein Ikterus ist sehr viel seltener. Agranulozytose ist wohl noch nicht vorgekommen. Allerdings sind, besonders nach größeren und mittleren Dosen, Störungen von seiten des extrapyramidalen Systems häufiger und eventuell auch andersartig als nach Chlorpromazin. Dabei kommen drei Gruppen von Symptomen vor: 1. Parkinsonähnliches Syndrom mit maskenartigem Gesicht, Rigor, Tremor, Salivation. 2. Dyskinetisches Syndrom, das sich meistens vorwiegend im Kopf-, Hals- und Schultergebiet abspielt, zum Beispiel Schwierigkeiten beim Sprechen und Schlucken, periorale Spasmen mit Hervorstößen der Zunge, Ticks, Krämpfe der Augen-, Hals- und Rückenmuskeln, aber auch anderer Muskelgebiete. 3. Stärkste motorische Unruhe, dauernde Agitation, Rastlosigkeit, Unfähigkeit stillzusitzen oder zu schlafen. Die Symptome verschwinden in den meisten Fällen nach Absetzen der Mittel oder nach Verringerung der Dosen. Trotz weiterer Zufuhr dieser Substanzen lassen sich diese sehr unangenehmen Nebenwirkungen in vielen Fällen durch gleichzeitige Gabe von Anti-Parkinson-Mitteln ver-

mindern oder beseitigen (s. S. 102). Es sind aber auch irreversible Schädigungen bekanntgeworden, die gegen jede Therapie resistent sind. Eine genaue Beobachtung der ersten Symptome, besonders bei Patienten über 50 Jahre, ist deshalb notwendig. Es ist stets zu ermitteln, ob nach Abklingen der akuten Nebenwirkungen die Gabe von Neuroleptika wirklich noch nötig ist. Die Dosen von *Perphenazin*¹ sollen bei ambulanten Kranken nicht höher als täglich 12 mg per os oder rektal sein, bei psychiatrisch-stationärer Behandlung können bis zu 24 mg unter dauernder Kontrolle gegeben werden. Das chemisch analoge *Fluphenazin*² (—Cl ist durch —CF₃ ersetzt) ist qualitativ wie Perphenazin zu behandeln. Die Dosen von *Perazin*³ liegen höher (2mal 50 bis 5mal 150 mg täglich per os).

Zahlreiche weitere Neuroleptika und Antidepressiva sind im Handel erhältlich, ohne daß ihre Notwendigkeit und ihr besonderer Wert nachgewiesen wurden. Es ist zweckmäßig, sich auf einige bekannte und wohluntersuchte Präparate zu beschränken.

Unter dem Begriff der *Langzeitneuroleptika* werden Substanzen verstanden, die entweder extrem langsam ausgeschieden oder von der Injektionsstelle über lange Zeit freigegeben werden. Aus dieser Eigenschaft ergibt sich ihre Anwendung bei ambulanten, unzuverlässigen Psychotikern. Der beträchtliche Nachteil liegt in der Unmöglichkeit bei Auftreten von schweren Nebenwirkungen die Medikation rückgängig zu machen. Ein Langzeitneuroleptikum der Phenothiazinreihe ist z. B. Fluphenazin-decanoat als Depotpräparat und als Abkömmling der Butyrophenone das oral applizierbare Pimozid⁴.

Butyrophenone

Haloperidol⁵, Droperidol⁶ und weitere Verwandte wirken stark neuroleptisch und können daher bei manisch psychotischen Zuständen angewendet werden. Sie werden auch zur Prämedikation von Narkosen und zur Neuroleptanalgesie (s. S. 143) benutzt.

¹ Decentan®

² Lyogen®, OMCA®

³ Taxilan®

⁴ Orap®

⁵ Haloperidol-Janssen®

⁶ Dehydrobenzperidol-Janssen®

¹ Taractan®, Truxal®

Reserpin

Reserpin ist ein Antisymphotonikum mit zentralen und peripheren Angriffspunkten (Näheres s. S. 26, 32). Neben seinem Hauptanwendungsgebiet, der Hypertoniebehandlung, fand es wegen seiner sedierenden und neuroleptischen Wirkung Anwendung bei Angst- und Spannungszuständen sowie chronischen Psychosen mit psychomotorischer Hyperaktivität und Aggressivität.

Antidepressiva (Thymoleptika, Thymeretika)

Von den im wesentlichen dämpfend wirkenden Neuroplegika der Chlorpromazingruppe und von Reserpin sind Substanzen mit einer antidepressiven Wirkung zu unterscheiden. Wenn dieser Effekt vorwiegend antriebssteigernd oder hemmungslösend ist, werden die Substanzen Thymeretika genannt, falls sich ihre Wirkung eher depressionslösend oder stimmungsaufhellend auswirkt, werden sie als Thymoleptika bezeichnet. In der Gruppe der Thymoleptika gibt es Substanzen, die neben der depressionslösenden Hauptwirkung mehr psychomotorisch aktivierend und solche, die mehr psychomotorisch dämpfend wirken. Die Thymoleptika können bei Depressionen eine günstige Wirkung auf Grundstimmung und Verhalten haben. Die Wahl des Mittels richtet sich nach dem Typ der vorliegenden Depression. Beispiel für ein Thymoleptikum mit psychomotorisch aktivierender Wirkkomponente ist Desipramin, für ein solches mit dämpfender Komponente ist Amitriptylin und für Thymoleptika mit bipolarer Komponente sind Imipramin und Nortriptylin. Bei Depressionen, vor allem bei agitierten und ängstlichen Formen, ist eine ausschließliche Antriebssteigerung nicht sinnvoll, sondern sogar gefährlich, weil Angst und Suizidgefahr erhöht würden. Das Wesentliche jeder Depressionsbehandlung muß vielmehr die depressionslösende, stimmungsaufhellende Therapie sein. Bei Einsatz von Thymoleptika mit antriebssteigernder Komponente muß diese eventuell durch gleichzeitige Gabe psychomotorisch dämpfenden Mitteln (Neuroleptika, Tranquillantien) kompensiert werden. Aus diesen Überlegungen geht hervor, daß die „Therapie“ einer

Depression mit Psychoanaleptika falsch ist, da diese Arzneimittel nur antriebssteigernd, aber nicht stimmungsaufhellend wirken (Zunahme der Suizidgefahr).

Iminodibenzylderivate und Analoga (Tricyclische Antidepressiva)

Imipramin¹. Bei endogener Depression führt Imipramin nach einer anfänglichen Phase der Dämpfung zu einer Stimmungsaufhellung. Die Dosierung liegt zwischen 100 und 200 mg täglich per os. Auch zur Therapie nichtpsychotischer Erkrankungen können Imipramin oder verwandte Substanzen Verwendung finden, wenn einem Leiden vorwiegend psychische Faktoren zugrunde liegen. Erfolgreich ist zum Beispiel die Therapie der Enuresis nocturna. Nebenwirkungen sind dosisabhängig und bei hoher Dosierung häufig: atropinartige Wirkungen an Mund, Auge, Herz und Magen-Darm-Kanal (adynamischer Ileus), Verwirrheitszustände, gelegentlich Halluzinationen, Schlaflosigkeit, Parkinson-ähnliche Bilder mit starkem Muskelzittern, selten auch epileptiforme Anfälle und plötzlicher Herztod. Imipramin hemmt die Monoaminoxidase nicht. In der Peripherie ist neben der atropinartigen Wirkung eine Verstärkung der adrenergen Impulse und der Wirkung zugeführter Katecholamine (Vorsicht bei Lokalanästhesie!) bemerkenswert. Dieser Effekt läßt sich dadurch erklären, daß Imipramin und sein durch Demethylierung entstehender Metabolit Desipramin (Desmethyl-imipramin²) die Aufnahme von Katecholaminen in die Zellen hemmen. Damit erhöhen sie ebenso wie Cocain die aktuelle Konzentration an Katecholaminen im Extrazellulärraum. Desipramin wirkt im Gegensatz zu Imipramin stärker antriebssteigernd (s. Abb. 51). Imipramin und Desipramin senken infolge ihrer direkten vasodilatierenden Wirkung den Blutdruck. Nach langer Zufuhr von trizyklischen Antidepressiva kann, wie nach Chlorpromazin, auch eine schwere Schädigung des Herzens („toxische Kardiomyopathie“) auftreten. Bei akuter Vergiftung ist ein Herzversagen auch bei Kindern beobachtet worden.

¹ Tofranil®

² Pertofran®

Trotz großer chemischer Ähnlichkeit aller Thymoleptika ist doch das Verhältnis der einzelnen Wirkkomponenten zueinander von Substanz zu Substanz verschieden. Eine Betonung der antriebssteigernden Wirkung zeigen neben dem schon genannten *Desipramin*¹ auch *Nortriptylin*² und *Protriptylin*³. Umgekehrt ist die psychomotorisch-dämpfende Wirkung bei *Amitriptylin*⁴ und *Doxepin*⁵ herausgehoben. Substanzen mit psychomotorisch bipolaren Wirkeigenschaften neben der antidepressiven Hauptwirkung sind Imipramin *Clomipramin*⁶ (ein chloriertes Imipramin) und *Noxipilin*⁷.

Monoaminoxidasehemmstoffe

Thymeretische Wirkungen haben einige Substanzen, die in vitro und in vivo das Ferment Monoaminoxidase hemmen. Sie haben kaum noch eine therapeutische Bedeutung bei der Behandlung von Depressionen. Die Monoaminoxidasehemmstoffe gestatten aber Einblicke in adrenerge Mechanismen, speziell auch des Zentralnervensystems. Dieses Ferment fördert den Abbau biologisch bedeutungsvoller Amine, zum Beispiel Noradrenalin und Serotonin (5-Hydroxytryptamin). Die meisten der bisher verwendeten Hemmstoffe dieser Gruppe sind Hydrazinderivate. Eine Ausnahme bildet *Tranlylcypromin*⁸, das auch nicht die für Hydrazinderivate typischen, nicht über die Monoaminoxidasehemmung bedingten Nebenwirkungen besitzt. Nach Zufuhr von Monoaminoxidasehemmstoffen ist der Gehalt verschiedener Teile des Hirnstammes an Noradrenalin und Serotonin erhöht. Im Tierversuch läßt sich durch diese Hemmstoffe die depressive Wirkung von Reserpin antagonistisch beeinflussen. Keine Substanz dieser Gruppe ist in ihren Wirkungen auf die Hemmung der Monoaminoxidase beschränkt. Auch andere Enzyme werden gleichzeitig gehemmt. Es ist nicht möglich, eine bestimmte therapeutische Wirkung dieser Stoffe auf eine Anhäufung eines bestimmten Amins in einem bestimmten Gewebe zu beziehen. Bemerkenswerterweise greifen Monoaminoxidasehemmstoffe und imipraminartige Verbindungen in die zelluläre Verteilung der Katecholamine ein.

Durch die Monoaminoxidasehemmstoffe können biogene Amine, die in der Nahrung enthalten sind und normalerweise abgebaut werden, zu gefährlichen Blutdruckkrisen führen. So sind nach dem Genuß von Käse, bestimmten Weinsorten, besonders Chianti, extreme

Blutdrucksteigerungen beschrieben worden, analoge Erscheinungen wurden nach Zufuhr therapeutischer Gaben von Sympathomimetika, auch von L-Dopa beobachtet.

Lithium

Die Zufuhr von Lithium in Form von Salzen hat sich zur Therapie der Manie bei manisch-depressiven Psychosen und zur Prophylaxe rezidivierender manisch-depressiver Zustände in vielen Fällen bewährt. Die Phasenfrequenz nimmt ab. Depressive Phasen und schizophrene Krankheitsbilder lassen sich nicht beeinflussen. Die manischen Symptome werden ohne Beeinträchtigung der normalen psychischen Funktionen beseitigt. Der Patient wird nicht schläfrig. Die volle Wirksamkeit entwickelt sich erst nach 6- bis 10tägiger, die rezidivverhindernde Wirkung erst nach 6- bis 12monatiger Lithiumzufuhr. Die therapeutische Breite ist relativ klein; es muß unter Beachtung des therapeutisch richtigen Lithium-Blut-Spiegels (0,8 bis 1,2 mval/l) individuell dosiert werden: etwa 3mal 0,5 g Lithiumacetat¹ pro die, zur Prophylaxe anfangs halbe Mengen. Als erstes Symptom einer Überdosierung tritt ein feinschlägiger Tremor auf. Dann können hinzukommen: starkes Zittern, Krampfanfälle mit entsprechenden EEG-Veränderungen, Muskelschwäche, Ataxie, Schwindel, Durchfälle, Vasopressin-resistenter Diabetes insipidus, Hypothyreose, endokriner Exophthalmus. Bei Überdosierung sind Todesfälle vorgekommen. Herz- und Niereninsuffizienz, gleichzeitige Natriumrestriktion oder Saluretikagabe sowie Schwangerschaft sind Kontraindikationen gegen die Anwendung von Lithiumsalzen. Schwere Vergiftungen sind durch Hämodialyse bzw. forcierte Diurese zu bekämpfen.

Tranquillantien, Anxiolytika, Ataraktika

Tranquillantien (englisch = minor tranquilizers) sollen bei Angst- und Spannungszuständen sowie Zwangsvorstellungen dämpfend wirken, ohne wie die sonst verwendeten Sedativa und Hypnotika gleichzeitig Müdigkeit hervorzurufen. Tranquillantien sollen eine Psychotherapie ergänzen, nicht ersetzen. Sie werden oft zu leichtfertig verordnet,

¹ Pertofran®

⁶ Anafranil®

² Acetexa®, Nortrilen®

⁷ Agedal®

³ Maximed®

⁸ Jatrosom®, Parnate®

⁴ Laroxyl®, Saroten®, Tryptizol® 2-Phenyl-

⁵ Aponal®, Sinequam® cyclopropylamin,

¹ Quilonum®

zumal sich in vielen Fällen der ambulanten Allgemeinpraxis gezeigt hat, daß Neurosen und Angstzustände auch durch „suggestive“ Placebo-Gabe mit derselben hohen Erfolgsquote behandelt werden können wie durch Tranquillantien. Dies läßt sich dann aber auch durch kleine Dosen von Hypnotika erreichen. Tranquillantien müssen nicht immer besser als Placebo oder Hypnotika sein. Andererseits können sie die Wirkungen von Antihistaminika, Hypnotika oder Alkohol verstärken. Deshalb ist bei gleichzeitiger Zufuhr eventuell mit schweren hypnotischen Wirkungen und ataktischen Störungen zu rechnen. Dies kann für Autofahrer und beim Bedienen von Maschinen Gefahren mit sich bringen. Bei manchen, besonders älteren Menschen können schon Tranquillantien allein in den üblichen und erst recht in höheren Dosen die intellektuelle Leistung und die Geschicklichkeit beeinträchtigen.

Im Gegensatz zu den Neuroleptika haben diese Mittel *keine Wirkung auf psychotische Zustände*, hemmen aber ebenso wie Neuroleptika die Beeinflussbarkeit des Vegetativums durch die Psyche („psychovegetative Entkopplung“). Daher ihre Indikation bei allen psychisch überlagerten somatischen Erkrankungen. Bei der Verordnung von Tranquillantien und von Neuroleptika sollte immer bedacht werden, daß diese Mittel *psychische Wirkungen* haben, die für die *Persönlichkeit nicht immer gleichgültig* sein können: Abnahme intellektueller Leistungsfähigkeit, Antriebsverminderung, affektive Verflachung, Wurstigkeit, Minderung der Reizbarkeit, Abgleiten aus der Verantwortung sind als Folgen einer längeren Medikation zu erwarten. Im Einzelfall sollte jeweils abgewogen werden, ob die bestehende Erkrankung solche psychischen Veränderungen erfordert bzw. in Kauf nehmen läßt, zumal die Zahl der Fälle von Sucht ständig steigt.

Meprobamat¹ war das erste Tranquillans, an das kurze Zeit nach seiner Einführung viel zu große Erwartungen geknüpft worden sind. Es ist chemisch und pharmakologisch dem mehrwertigen Alkohol Mephensesin (s. S. 101) verwandt, der als Muskelrelaxans mit Angriffspunkt im Rückenmark verwendet wurde. Meprobamat hat eine hemmende Wirkung auf Hirnstamm, basale Ganglien, Thalamus und auch auf polysynaptische Reflexe. Es ist stärker und ca. 8mal länger wirksam als

Mephensesin. Bei Versuchstieren schützt es vor krampf-erzeugenden Wirkungen von Strychnin und Pentetrazol. Affen sollen Furcht und feindliche Haltung verlieren und zahm und freundlich bei vollem Interesse an der Umgebung werden.

Meprobamat wird nach oraler Zufuhr gut resorbiert, nach 1 bis 2 Stunden ist im Blut das Maximum erreicht, nach 24 Stunden ist dort nur noch wenig nachweisbar. 10% werden unverändert, der Rest als Stoffwechselprodukte, vor allem nach Paarung mit Glucuronsäure und als unwirksames Hydroxymeprobamat ausgeschieden. Das Mittel wird häufig bei seelischen Spannungszuständen und bei psychomotorischen Erregungen gegeben. Die Dosierung ist 3mal täglich 0,2 g bis 4mal täglich 0,4 g per os.

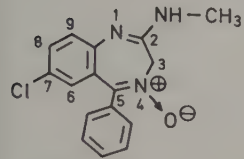
Nebenwirkungen. Die mikrosomalen Enzyme in der Leber werden aktiviert. Allergische Reaktionen verschiedener Art können vorkommen. Nach größeren Dosen treten Dösigkeit und bei bestimmten Menschen Störungen der intellektuellen Leistung und der Koordinationsfähigkeit auf, besonders bei Kombination mit Alkohol oder Hypnotika. In seltenen Fällen wurden nach langdauernder Zufuhr Gewohnheitsbildung und suchtmännliche Zustände beschrieben. Die Entziehungssymptome sind Schlaflosigkeit, Erbrechen, Angstzustände, Muskelzuckungen, epileptiforme Krämpfe; selbst Todesfälle sind beschrieben.

Benzodiazepinderivate. Zwei Vertreter dieser Gruppe mit ähnlichen pharmakologischen Wirkungen sind Chlordiazepoxid¹ und Diazepam², sie haben bei Versuchstieren und auch beim Menschen einen ähnlichen, aber stärkeren Effekt als Meprobamat. Der Angriffspunkt im Zentralnervensystem ist vorwiegend im limbischen System lokalisiert. Wilde Tiere können ohne Beeinträchtigung der allgemeinen Aktivität damit gezähmt werden. Bei wiederholter Zufuhr ist mit Kumulation zu rechnen, weil die Substanzen erst im Laufe einiger Tage restlos ausgeschieden werden. Chlordiazepoxid wird in oralen Tagesdosen von 20 bis 60 mg und Diazepam von 4 bis 40 mg bei Angst- und Spannungszuständen zur Unterstützung der Psychotherapie, zur „psychovegetativen Entkopplung“ und auch bei Entziehungskuren von Alkoholikern und anderen Süchtigen gegeben, zur Narkoseprämedikation 0,15 mg/kg i.v. Dabei wird die Wirkung von Muskelrelaxantien des Curaretyps verstärkt, die Wirkung der depolarisierenden Substanzen dagegen verkürzt. Bei spastischen Zuständen verschiedener Genese,

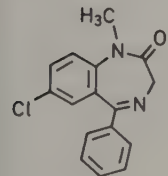
¹ Aneurial®, Cyrpon®, Miltaun® = 2-Methyl-2-propyl-1,3-hydroxypropan-dicarbamate

¹ Librium® ² Valium®

wie Tetanus, spastische Paraplegie, ist Diazepam gut wirksam. Besonders bei ambulanten Kranken ist auf störende Nebenwirkungen von seiten des Zentralnervensystems zu achten. Bei größerer Empfindlichkeit und bei höherer Dosierung ist eine Reihe von *Nebenwirkungen* zu beobachten: Müdigkeit und Ataxie (vor allem in Kombination mit Alkohol oder Schlafmitteln), Hauterscheinungen, Schwindel, Obstipation, Libidoverlust, Menstruationsstörungen, Appetitsteigerung mit starker Gewichtszunahme. Nach Chlordiazepoxid sind auch Fälle von Agranulozytose und Gelbsucht berichtet worden, nach Diazepam psychische und physische Abhängigkeit mit Entziehungerscheinungen, Halluzinationen. Ähnlich



Chlordiazepoxid¹
7-Chlor-2-methylamino-5-phenyl-3H-1,4-benzodiazepin-4-oxyd



Diazepam²
7-Chlor-1-methyl-5-phenyl-2,3-dihydro-1H-1,4-benzodiazepin-2-on

¹ Librium®

² Valium®

wie Diazepam ist Oxazepam¹, ein Metabolit des Diazepam zu beurteilen. Eine vorwiegend hypnotische Wirkung hat die chemisch nahestehende Verbindung Nitrazepam². Dieses wird vor allem als Schlafmittel verwendet (s. S.132).

Anhang

Zur praktischen Anwendung psychisch dämpfender Pharmaka:

1. Ambulante Behandlung von nicht psychotischen Angst- und Spannungszuständen: Tranquillantien, Hypnotika niedrig dosiert, keine Neuroleptika.
2. Schlafstörungen: Hypnotika, evtl. Tranquillantien. Wahl des Medikamentes nach gewünschter Wirkungsdauer (Einschlaf- bzw. Durchschlafmittel).
3. Erregungszustände bei Psychosen (endogen oder toxisch): Neuroleptika, Scopolamin, Chlor-methiazol (vor allem Delirium tremens).
4. Stationäre Behandlung wie 1 bis 3; bei Herzinfarkt Diazepam hoch dosiert, keine Neuroleptika; bei Coma hepaticum Scopolamin; bei psychisch vegetativen Erkrankungen wie Hypertonie, Bronchialasthma, Magen-Duodenal-Ulkus, Colitis ulcerosa etc.: Tranquillantien, Hypnotika und kurzfristig wenn nötig Neuroleptika (Cave!).
5. Narkoseprämedikation: Neuroleptika, Barbiturate, Diazepam hoch dosiert, zusätzlich Opiate und Atropin.

¹ Adumbran®, Praxiten®

² Mogadan®, Mogadon®

Psychoanaleptika

Aus der Gruppe der unspezifisch wirkenden Analgetika lassen sich diejenigen Substanzen ausklammern, die vorwiegend die „Psyche“ anregen. Sie wirken im Gegensatz zu den Thymoleptika nicht antipsychotisch. Man faßt sie unter dem Terminus Psychoanaleptika zusammen. Synonyma sind: Psychostimulantien und Psychotonika. Bei starker Überdosierung sind diese Substanzen wie die Analgetika Krampfgifte.

Coffein

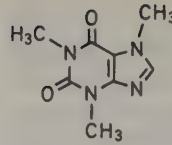
Von den drei Purinkörpern dieser Gruppe hat Coffein (1,3,7-Trimethyl-xanthin) die stärkste psychoanaleptische Wirkung. Theophyllin (1,3-Dimethyl-xanthin) ist etwas weniger wirksam, Theobromin (3,7-Dimethyl-xanthin) hat praktisch keinen zentral erregenden Effekt. Coffein kommt in einer Reihe von Pflanzen vor, die seit langen Zeiten als Genußmittel gebraucht werden: Coffea arabica, Thea sinensis, Cola vera, Ilex paraguayensis (Mate-Tee). Coffein wird außerdem heute groß-

technisch synthetisiert. Es wird Erfrischungsgetränken zugesetzt.

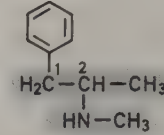
Coffein wirkt *vornehmlich auf die Hirnrinde*, erst bei hohen Dosen tritt eine Stimulierung der vegetativen Zentren ein. Im Tierversuch lassen sich mit (sub-)letalen Coffeinemengen die für Analeptika typischen Krämpfe und auch eine Erregung des Rückenmarks demonstrieren.

Der corticale Effekt therapeutischer Coffeinemengen (0,05 bis 0,2 g per os) *hängt von der Ausgangslage des Menschen* ab: Die Ermüdung verschwindet, die geistige Aufnahmefähigkeit, das Merkmögen und die Denkfähigkeit werden gesteigert. Ist eine Person dagegen schon hellwach, so ist eine Coffeinwirkung im Sinne einer Verbesserung der geistigen und körperlichen Leistung kaum festzustellen. Die genannten Dosen, die in 1 bis 2 Tassen Kaffee oder Tee enthalten sind, verhindern das Ein- bzw. Durchschlafen. Bei alten Menschen und manchmal bei Hypertonikern kann Coffein paradoxerweise das Einschlafen erleichtern. Eine sinnvolle Erklärung für diese Wirkung läßt sich bisher nicht geben. Höhere Dosen von Coffein erzeugen Ideenflucht, Ruhelosigkeit und Tremor. Im Anschluß an die erregende Wirkung normaler Coffeindosen folgt keine kompensatorische depressive Phase. Bei chronischer Zufuhr von Coffein (Kaffee- oder Teetrinken) läßt sich keine Schädigung des Organismus nachweisen, nur bei übertriebenem Genuß oder besonders Empfindlichen treten „Nervosität“, Schlaflosigkeit und ähnliche Zeichen auf. Bei plötzlichem Entzug von Coffein treten keine Abstinenzsymptome auf.

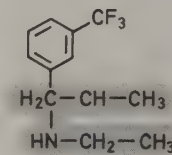
Coffein und Theophyllin erregen in großen Dosen Gefäß- und Atemzentrum. Trotzdem steigt der Blutdruck nicht an, weil auf Grund eines peripheren Angriffs die Gefäße von Haut, Niere und Herz erweitert werden. Die beiden Substanzen fördern die Glykogenolyse durch Hemmung der Phosphodiesterase, die den Abbau des 3',5'-AMP aktiviert (s. Schema S.16). Ebenso wie die Glykogenolyse wird auch die Lipolyse durch 3',5'-AMP gefördert. Es kommt zu einer Freisetzung von Noradrenalin im Zentralnervensystem und von Adrenalin aus den Nebennieren. Dadurch werden die oben genannten Wirkungen teilweise verstärkt. Die Gehirngefäße werden durch direkte Wirkung auf die glatte Gefäßmuskulatur verengt (Migränetherapie).



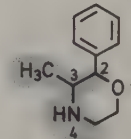
Coffein
1,3,7-Trimethyl-xanthin



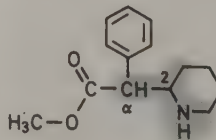
Methamphetamine¹
1-Phenyl-2-methylamino-propan



Fenfluramin²
1-(m-Trifluormethyl-phenyl)-2-äthylaminopropan
(das im Molekül verborgene Methamphetaminegerüst ist hervorgehoben)



Phenmetrazin³
2-Phenyl-3-methyl-tetrahydro-1,4-oxazin = 2-Phenyl-3-methyl-morpholin (das im Molekül verborgene Methamphetaminegerüst ist hervorgehoben)



Methylphenidat⁴
 α -Phenyl- α -piperidyl-(2)-essigsäure-methylester
(das im Molekül verborgene Methamphetaminegerüst ist hervorgehoben)

¹ Pervitin®

² Ponderax®

³ Preludin®

⁴ Ritalin®

Coffein wird schnell und vollständig vom Magen-Darm-Kanal resorbiert, nur ein kleiner Teil wird unverändert von der Niere ausgeschieden, der Abbau erfolgt teilweise durch Demethylierung und teilweise durch Oxydierung zu Harnsäure (z. B. 1-Methylharnsäure), zum Teil geht der Abbau bis zum Harnstoff.

Amphetamin¹, Methamphetamin²

Diese beiden Substanzen sind Verwandte des Adrenalin und gehören in die Gruppe der Sympathomimetika. Neben einer deutlichen peripheren adrenergen Wirkung stimulieren diese „*Weckamine*“ das Zentralnervensystem, in das sie im Gegensatz zu den Katecholaminen gut einzudringen vermögen. Sie setzen aus extragranulären Speichern adrenerger Neurone Noradrenalin und Dopamin frei. Zwischen Amphetamin und Methamphetamin bestehen keine Wirkungsunterschiede. d-Amphetamin³ wirkt bezogen auf den peripheren Effekt stärker erregend als l-Amphetamin. Propylhexedrin⁴, bei dem der Phenylrest des Amphetamin durch einen Cyclohexylrest ersetzt ist, hat analoge Wirkungen. Verknüpfung des Amphetaminmoleküls mit Theophyllin⁵ führt zu einer Substanz, die ebenfalls zentral wirkt und mit derselben Vorsicht wie Amphetamin benutzt werden sollte, zumal sie häufig zu Mißbrauch führt. Dasselbe gilt für Amphetaminil⁶, das Amphetamin in „larvierter“ Form enthält.

Ebenso wie Coffein wirken die Amphetamine bei ermüdeten Personen deutlicher als im hellwachen Zustand. Nach Dosen von 3 bis 9 mg verschwindet die Müdigkeit; die Stimmungslage wird gehoben (eventuell Euphorie!). Durch Ermüdung herabgesetzte Leistungsfähigkeit wird für einige Stunden wiederhergestellt. Während gegen die *einmalige Anwendung* von Amphetamin in extremen Situationen keine Einwände zu machen sind, muß vor einer *länger dauernden Anwendung gewarnt werden*: Der Organismus gerät in einen Erschöpfungszustand (Mangel an Schlaf und Nahrung), es tritt eine *Gewöhnung* ein, die mit Dosissteigerung beantwortet wird; eventuell kommt es zur *Gewohnheitsbildung und Sucht*.

Bei der *Sucht* kann die täglich benötigte Menge 0,5 bis 2,0 g Amphetamin erreichen; dabei treten dann vereinzelt toxische Psychosen auf, besonders nach exzessiver intravenöser Zufuhr dieser und verwandter Substanzen. Entziehungssymptome wurden beobachtet.

Methylphenidat¹

Methylphenidat hat im ganzen ähnliche Wirkungen wie Amphetamin, aber geringere periphere Nebenwirkungen als dieses. Zur Reduzierung des Appetits ist es nicht geeignet. Bei hyperkinetischen Kindern über 6 Jahren wurde ein günstiger Effekt erzielt. Diese Medikation ist bei langdauernder Durchführung nicht ohne Risiko für die psychische Entwicklung der Kinder. Daher sollten Methylphenidat (und Amphetamine) wenn überhaupt, nur im Rahmen einer streng geführten Psychotherapie gegeben werden. Eine kritiklose Anwendung dieser Mittel bei Problemkindern mit schlechten Schulleistungen und bei Legasthenie ist falsch. Es darf nicht übersehen werden, daß das Wachstum der behandelten Kinder retardiert werden kann und u. U. Halluzinationen ausgelöst werden.

Anorektika, Appetitzügler

Die Amphetamine und besonders die unten genannten Substanzen Phenmetrazin, Phentermin und Fenfluramin werden als Anorektika gegeben. Übergewicht wird fast immer durch eine Kalorienzufuhr bedingt, die den tatsächlichen Bedarf überschreitet; nur die sehr seltenen Fälle einer echten Stoffwechselentgleisung müssen hier ausgenommen werden. Dementsprechend läßt sich eine Abmagerung nur durch eine Reduzierung der Kalorienaufnahme erzwingen. Bei der Anwendung dieser Substanzen sollten folgende Gesichtspunkte berücksichtigt werden: 1. Sie vermindern nicht in allen Fällen den Appetit, 2. Sie sind lediglich Adjuvantien für eine diätetische und psychotherapeutische Behandlung einer Übergewichtigkeit; 3. Nach einigen Wochen verlieren sie ihre Wirksamkeit, 4. Sie sollen nur verwendet werden, wenn andere Methoden versagt haben; 5. Sie dürfen nicht mit anderen Medikamenten kombiniert und nicht parenteral appliziert werden, und 6. Gewohnheitsbildung und Sucht können nicht ausgeschlossen werden.

¹ Pervitin®

² Bazedrin®, Elastonon®

³ Dexedrine®

⁴ Eventin®

⁵ Captagon®

⁶ AN 1®

¹ Ritalin®

Phenmetrazin¹

Die Wirkung dieses Pharmakon auf das Zentralnervensystem gleicht der des Amphetamin. Die peripheren adrenergen Nebenwirkungen sind schwächer ausgebildet. Die Substanz wird für eine Reihe von Indikationen empfohlen: als Appetitzügler, zur Hebung der Stimmungslage bei depressiven Verstimmungen, als Antidot gegen die hypnotischen Nebenwirkungen von Antiepileptika oder Reserpin. Sie kann auf Grund ihrer euphorisierenden Wirkung zur Gewohnheitsbildung und Sucht führen. Daher ist für die Verschreibung von Phenmetrazin dieselbe Vorsicht angebracht wie für die Amphetamine. In einigen Ländern ist Phenmetrazin ein häufig benutztes Suchtmittel geworden. Auch als Appetitzügler sollte es vermieden werden.

¹ Preludin®

Analeptika

Analeptika sind Pharmaka, die in geeignetem Dosenbereich die Aktivität bestimmter Abschnitte des Zentralnervensystems steigern, in höherer Dosierung wirken sie als *Krampfgifte*.

Eine Indikation für die Analeptika im engeren Sinne ist nur dann gegeben, wenn eine Hemmung des Vasomotoren- oder Atemzentrums vorliegt, die aus vitaler Indikation durchbrochen werden muß. Der therapeutische Effekt der Analeptika ist rein zentral, sie besitzen keine direkte Wirkung auf das Herz, die Gefäße oder die Atemmuskulatur. Ihre Indikationsbreite wurde im Laufe der Zeit weitgehend eingeschränkt: Bei zentraler Vasomotorenlähmung bewährt sich die Anwendung peripher angreifender Kreislaufmittel im allgemeinen besser. Bei Vergiftungen mit Barbituraten ist ihre Verwendung ebenfalls stark eingeschränkt worden, bei Vergiftungen mit Opiaten stehen spezifische Antidote zur Verfügung. Die Behandlung Vergifteter besteht in der konsequenten künstlichen Beatmung einschließlich der adäquaten Wasser- und Salzgabe. Nur wenn die angegebene Therapie nicht möglich ist, kann versucht werden, den Zustand des Vergifteten vorübergehend durch Analeptika zu bessern.

Im Tierversuch läßt sich die Wirkung der Analeptika demonstrieren. Für den Antagonismus gegenüber einer barbituratbedingten Atemdepression ist in der Abb. 47 ein Beispiel gegeben. Ebenfalls lassen sich die nach Überdosierung auftretenden Krämpfe bei Versuchstieren einfach auslösen. Die Strychninwirkung besitzt einen anderen Charakter. Die Vergiftungsbilder am Versuchstier und am Menschen decken sich; durch die früher übliche Anwendung von Pentetrazol in der

Phentermin¹

Es mindert im oben angegebenen Sinne den Appetit. Da nahe verwandte Substanzen mit erheblichen Nebenwirkungen (pulmonale Hypertension nach Chlorphentermin) belastet sind, sollte es, wenn überhaupt, nur ganz kurze Zeit gegeben werden, zumal auch Abhängigkeit und einzelne Fälle von pulmonaler Hypertonie bereits bekannt geworden sind.

Fenfluramin

Es vermindert den Appetit im vergleichbaren Ausmaß wie die anderen Anorektika. Seine zentral erregende Wirkung ist, wenn überhaupt vorhanden, schwach ausgeprägt, manche Patienten wurden eher sediert. Die Möglichkeit einer peripheren Fettverwertungsstörung durch diese Substanz wird diskutiert.

¹ Mirapront® = 1-Phenyl-2-methyl-2-amino-propan

Krampfbehandlung von Geisteskranken ist ein größeres Erfahrungsgut vorhanden. Während für den Wirkungsmechanismus von Strychnin experimentelle Hinweise vorliegen, ist jener der anderen Analeptika auf zellulärer Basis nicht aufgeklärt.

Kampfer (Camphora) ist das älteste Analeptikum; er ist heute obsolet.

Pentetrazol¹

Bei normalen Versuchstieren treten nach Pentetrazol folgende Symptome auf: Ruhelosigkeit, verstärkte motorische Aktivität, gesteigerte Atmung. Nach hohen Dosen kommt es zu (*tonisch-klonischen Krämpfen*), die bei zu langer Dauer des einzelnen Krampfanfalls durch *Anoxie zum Tode führen*, da während eines solchen Anfalls eine reguläre Atemtätigkeit unmöglich ist (s. auch Tab. 8). Die letale Dosis beträgt etwa das 2- bis 3fache der krampfauslösenden Dosis. Am narkotisierten Tier, vor allem bei zu tiefer Narkose, tritt die stimulierende Wirkung von Pentetrazol auf das Atemzentrum besonders deutlich hervor (Abb. 47).

Bemegrid²

Die Wirkung von Bemegrid ist der von Pentetrazol ähnlich: es löst eine zentrale Erregung mit einer Stimulierung des Atemzentrums aus; höhere Dosen erzeugen

¹ Cardiazol® (irreführender Suggestivname) = Pentamethylenetrazol

² Eukraton®, Megimide® = β -Äthyl- β -methyl-glutarsäureimid

Krämpfe. Auf Grund der *chemischen Verwandtschaft mit den Barbituraten* wurde zuerst an einen spezifischen Antagonismus zwischen Bemegrid und den Barbitursäurederivaten gedacht. Genauere Untersuchungen haben aber gezeigt, daß die Wirkung von Bemegrid ebenso unspezifisch ist wie die der anderen Analeptika.

Strychnin

Dieses Alkaloid aus dem Samen der „Brechnuß“ (*Strychnos nux vomica*) hat keine therapeutische Bedeutung mehr (in Tonika oder gar als Weckmittel), besitzt aber für die experimentelle Pharmakologie größeres Interesse. Außerdem treten Strychninvergiftungen (Ratengift) auf, die eine spezifische Therapie erfordern.

Im Gegensatz zu den bisher besprochenen Analeptika entfaltet Strychnin seine Hauptwirkung am Rückenmark. Nach mäßigen Dosen steigert es den Muskeltonus (Steife der Nackenmuskeln) und die Reflexerregbarkeit, nach normalen sensiblen Reizen tritt eine überschießende Reaktion auf. Das nächst stärkere Vergiftungssymptom ist eine vermehrte Ausbreitung der Reflexe im Rückenmark mit entsprechender Innervation großer Muskelgruppen. Das nächste Stadium ist durch

tonische Krämpfe gekennzeichnet, die durch einen einzigen Stimulus ausgelöst werden. Bei Vergiftung mit noch höheren Dosen (0,03 bis 0,1 g) tritt ein Tetanus der gesamten Skelettmuskulatur auf, das Bewußtsein ist dabei erhalten, der Tod tritt durch Anoxie ein. Die aufgezählten Symptome haben ihre Ursache in einer extremen Steigerung des normalen Geschehens im Reflexbogen: ein einfacher sensibler Reiz breitet sich im Rückenmark aus und aktiviert eine viel zu große Zahl von motorischen Neuronen. Der „*verminderte synaptische Widerstand*“ scheint durch eine Enthemmung der Interneurone bedingt zu sein, die unter der inhibitorischen Kontrolle der Renshaw-Zellen stehen; diese Hemmung wird aufgehoben. Eine Einzeldosis Strychnin ist in etwa 12 Stunden vollständig eliminiert.

Das Ziel einer Therapie der Strychninvergiftung muß darin bestehen, die Krämpfe zu unterdrücken. Geeignet hierfür sind schnell wirksame Barbitursäurederivate (z. B. Hexobarbital¹), und vor allem Diazepam². Diese Substanz hemmt die polysynaptischen Reflexe, so daß die gesteigerte Erregungsausbreitung im Rückenmark unterbleibt. Alle Manipulationen (z. B. Magenspülung) haben so lange zu unterbleiben, bis die gesteigerte Reflexerregbarkeit unterdrückt ist.

¹ Evipan-Natrium®

² Valium®

V. Endokrine Drüsen

Das Endokrinium ist ein außerordentlich kompliziertes System. Die Sekretion der Hormone ist von verschiedenen Faktoren abhängig: Alter, Geschlecht, Funktionszustand des Organismus (Krankheiten, Gravidität, Psyche, Pharmaka usw.). Hinzu kommt die gegenseitige Wechselwirkung zwischen den einzelnen endokrinen Drüsen, die teils gleichgeordnet sind, teils im Abhängigkeitsverhältnis zueinander stehen und sich dann über einen Rückkopplungsmechanismus beeinflussen. Auf die Physiologie bzw. Biochemie des Endokrinium kann im Rahmen dieser Erörterungen nicht eingegangen werden. Bei zahlreichen Hormonwirkungen spielt das zyklische

3',5'-AMP dieselbe Rolle als intrazelluläre Überträgersubstanz wie bei den Stoffwechselwirkungen des Adrenalin (s. S. 16). Dies gilt z. B. für Corticotropin, luteinisierendes Hormon, thyreotropes Hormon, Vasopressin, Glucagon, Parathyreoidea-Hormon.

Für die Pharmakologie und die Therapie ergeben sich drei Gesichtspunkte: 1. Anwendung von Hormonen bei Ausfallerscheinungen (Substitutionstherapie), 2. die Ausnutzung spezifischer Hormonwirkung, die über die physiologische Wirkung hinausgeht, und 3. Einfluß von Pharmaka auf die Hormonbildung und -abgabe.

Hypophyse

Von den zwei ontogenetisch verschiedenen Teilen der Hypophyse nimmt der Vorderlappen eine Sonderstellung ein, weil hier Hormone synthetisiert und sezerniert werden, die anderen endokrinen Drüsen vorgeordnet sind (*organotrope Hormone*). Die Bildung und Inkretion dieser organotropen Hormone wie auch der direkt wirkenden Hormone ist ihrerseits abhängig von spezifischen Freisetzungsfaktoren aus der Eminencia mediana des Tuber cinereum. Diese Neurohormone („hypophyseotrope Hypothalamus-Hormone“) sind Oligopeptide. So besteht das Thyreotropin-freisetzende Hormon (TRH, thyreotropin releasing hormon) nur aus drei Aminosäureresten (l-Pyroglutamyl-l-histidyl-l-prolinamid). Weitere Freisetzungshormone sind für folgende Hypophysenvorderlappen-Hormone bekannt geworden: Corticotropin, follikelstimulierendes und luteinisierendes Hormon, ferner Somatotropin. Man kann annehmen, daß hormo-

nale und pharmakologische Wirkungen primär über diese Faktoren möglich sind. Neben den Hormonen, die ihrerseits in einem Zielorgan die Bildung bzw. Abgabe eines anderen Hormons stimulieren, sondert die Hypophyse auch Hormone ab, die unmittelbar auf Gewebe einwirken: Wachstumshormon, Lactationshormon, follikelstimulierendes Hormon, Corticotropin bezüglich seiner lipolytischen Wirkung, Vasopressin und Oxytocin.

Hypophysenvorderlappen

Die Hormone des Vorderlappens sind Polypeptide. Die Aminosäuresequenz des corticotropen Hormons ist aufgeklärt. Die organotropen Hormone sind weitgehend artunspezifisch, dagegen erweist sich das Wachstumshormon als artspezifisch. Im Gegensatz zu der großen physiologi-

schen Bedeutung der Vorderlappenhormone ist die pharmakologische Anwendung auf eine kleine Anzahl von Indikationen beschränkt.

Somatotropes oder Wachstumshormon (Somatotropin)

Das Wachstumshormon vom Menschen hat ein Molekulargewicht von 21 500 (188 Aminosäuren). Es wird wahrscheinlich in den acidophilen Zellen des Vorderlappens gebildet. Durch Zufuhr von Extrakten aus Vorderlappen von Schlachtieren läßt sich sowohl das Wachstum hypophysenloser Ratten als auch das normaler Ratten *über die Normalgröße hinaus* steigern. Beim Menschen sind diese Extrakte *unwirksam*. Dagegen lassen sich bei Verwendung von Extrakten aus *Menschen- oder Primatendrüsen* auch beim Menschen Wachstumswirkungen erzielen. Der Unterschied des Effektes beruht auf der chemischen Differenz der Polypeptide. Ein Somatotropinmangel, der sich als hypophysärer Zwergwuchs äußert, läßt sich durch wöchentliche Injektionen von 2,5 bis 5,0 mg Wachstumshormon aus menschlichen Drüsen ausgleichen. Menschliches Somatotropin¹ steht jetzt zur Behandlung von hypophysärem Zwergwuchs bzw. Minderwuchs zur Verfügung. Außer den Wirkungen auf das allgemeine Körperwachstum fördert das Hormon den Eiweißansatz und den Fettabbau. Es ist ein Antagonist des Insulin. Diese diabetogene Wirkung wurde früher einer gesonderten Substanz zugeschrieben. Die laufende Zufuhr von somatotropem Hormon veranlaßt das Pankreas immer wieder zur Ausschüttung von Insulin, bis ein permanenter Diabetes mellitus auftreten kann, der auf eine Erschöpfung der Inselzellen zurückgeführt wird.

Thyreotropes Hormon

Das thyreotrope Hormon ist ein von den (basophilen) Mucoidzellen des Vorderlappens produziertes und abgegebenes Glykoprotein, das die Tätigkeit der Schilddrüse anregt. Davon kann der Exophthalmus-produzierende Faktor abgegrenzt werden. Wie aus experimentellen und klinischen Erfahrungen bekannt ist, wirkt thyreotropes

Hormon auf folgende *Schilddrüsenfunktionen*: die Aufnahme von Jod und das Konzentrationsvermögen für Jod wird gesteigert, die Schilddrüsenhormone werden schneller synthetisiert, in erhöhtem Maße abgesondert, wobei das Schilddrüsenepithel auch morphologisch das Bild erhöhter Aktivität zeigt (lebhaftes Zellteilung, hohes Epithel, Hyperplasie). Die Sekretion von thyreotropem Hormon aus dem Hypophysenvorderlappen ist vor allem eine Funktion der Konzentration, in der das Schilddrüsenhormon im Blut vorliegt; daher wird nach Zufuhr von Schilddrüsenhormon die Produktion und Abgabe des thyreotropen Hormons vermindert oder eingestellt. Infolgedessen wird die Glandula thyreoidea morphologisch und funktionell ruhiggestellt. Umgekehrt kommt es bei einer Verminderung der Schilddrüsensekretion durch Teilresektion oder durch Pharmakotherapie zu einer vermehrten Sekretion von thyreotropem Hormon und infolgedessen zu einer Hyperplasie der Schilddrüse.

Indikationen für thyreotropes Hormon¹ gibt es nur selten. Manchmal wird versucht, unter seiner Einwirkung die Aufnahme von J¹³¹ in die Schilddrüse bei Thyreoideatumoren oder deren Metastasen zu verbessern. Auch zur Funktionsdiagnostik mit J¹³¹ kann es zu Hilfe genommen werden.

Exophthalmus-produzierender Faktor

Dieser Faktor ist mit thyreotropem Hormon nicht identisch. Ein erhöhter Blutspiegel läßt sich bei der endokrinen Ophthalmopathie nachweisen, die häufig bei einer Hyperthyreose auftritt. Durch monatelange Zufuhr von D-Thyroxin² lassen sich Blutspiegel und Exophthalmus miteinander günstig beeinflussen.

Corticotropin (ACTH)

Corticotropin³ (adrenocorticotropes Hormon) ist ein in seiner chemischen Zusammensetzung bekanntes Polypeptid aus 39 Aminosäuren. Es hat

¹ Thyratrop®, Thyreostimulin®

² Dethyrona®

³ Acetropan®, Cortiphyson®; ein synthetisches Corticotropin mit 24 Aminosäureestern ist Tetracosactrin (Synacthen®).

¹ Crescormon®

eine spezifisch anregende Wirkung auf die Zona fasciculata der Nebennierenrinde, die unter dem Einfluß von Corticotropin Glucocorticoide produziert und abgibt. Beim Menschen handelt es sich vorwiegend um Hydrocortison. Der Umfang der Corticotropinsekretion hängt wie bei den anderen organotropen Hormonen vom Blutspiegel der Hormone des endokrinen Erfolgsorgans ab, zusätzlich wird die Corticotropinabgabe aber noch stark von der physischen und psychischen Belastung geprägt (Katecholamine, Bakterienpyrogene, Stress!). Mit Tetracosactrin lassen sich die Corticotropinwirkungen erzielen. Der Gehalt der Nebennierenrinde an Cholesterin und Ascorbinsäure wird durch Corticotropin innerhalb weniger Stunden vermindert. Die *biologische Standardisierung* geschieht deshalb an hypophysectomierten Ratten durch Messung der Ascorbinsäureentleerung aus der Nebennierenrinde.

Corticotropin ist *per os unwirksam*, bei intramuskulärer Injektion dauert die Wirkung wegen des schnellen Abbaues nur einige Stunden. Durch verschiedene Maßnahmen kann die Resorption vom Injektionsort verzögert werden, so daß einige Depotpräparate mit Wirkungsdauer von 12 bis 24 bis 48 Stunden hergestellt wurden. Da die einzige Wirkung von Corticotropin Förderung der Bildung und Ausschüttung von Corticosteroiden aus der Nebennierenrinde ist, kann die Substanz pharmakologisch nur bei intakten Nebennieren Verwendung finden und nicht etwa bei Addisonischer Erkrankung.

Corticotropin kann in allen Fällen, in denen die Nebennieren funktionstüchtig und Glucocorticoide indiziert sind, die Nebennierenrindenhormone ersetzen. Sein Nachteil liegt in der Notwendigkeit der parenteralen Zufuhr, so daß im allgemeinen die Corticosteroide vorzuziehen sind. Bei Verwendung von Tetracosactrin ist die sonst vorhandene Gefahr der Allergisierung kaum zu fürchten. Die noch manchmal empfohlene Zufuhr von Corticotropin zum Abschluß einer Glucocorticoidtherapie, um die dann eingetretene Rindenatrophie zu beseitigen, ist überflüssig, denn die Rinde nimmt spontan ihre Tätigkeit wieder auf. Tägliche Corticotropininjektionen scheinen im Gegensatz zu Cortisol die Fähigkeit der Nebennieren, bei Stress-Situationen noch Hormon abzugeben, nicht zu beeinträchtigen.

Corticotropin beeinflusst unabhängig von seiner Wirkung auf die Nebennierenrinde den Fettstoffwechsel. Es steigert die Lipolyse durch Aktivierung der Adenylzyklase. Es greift somit an demselben Enzym an wie die Katecholamine, die Wirkung läßt sich jedoch nicht durch β -Rezeptoren-blockierende Pharmaka hemmen (s. auch S. 16).

Die Dosierung von Corticotropin liegt bei 40 bis 60 bis 150 IE. intramuskulär täglich auf 4 bis 6 Einzeldosen verteilt. Bei Anwendung von Depotpräparaten¹ genügen für denselben Effekt 4- bis 6mal so lange Abstände zwischen den Injektionen, dabei entspricht 1 mg Tetracosactrin² in Gel etwa 100 IE.

Gonadotrope Hormone

Drei Gonadotropine werden vom Vorderlappen und ein weiteres vom Chorionanteil der Plazenta gebildet. Im Gegensatz zu einigen anderen Hypophysenhormonen scheinen die Gonadotropine artspezifisch zu sein. Es handelt sich um Glykoproteide mit einem Molekulargewicht von 30000 bis 100000. Sie werden im Blut inaktiviert oder im Harn ausgeschieden. Die biologische Auswertung der Gonadotropine geschieht an hypophysectomierten oder infantilen Ratten durch Messung der Veränderungen an Keimdrüsen oder Prostata, Vesikulardrüsen bzw. Uterus.

a) Follikelstimulierendes Hormon (Follikelreifungshormon). Es wird aus Serum schwangerer Stuten oder aus „Menopausenharn“ gewonnen und regt das Wachstum und die Reifung des Ovarialfollikels und die Spermatogenese an.

b) Luteinisierendes oder interstitielle Zellen stimulierendes Hormon bewirkt die Sekretion von Östrogen, die Ovulation und die Corpus-luteum-Bildung. Beim männlichen Individuum werden die interstitiellen (Leydigischen) Zellen stimuliert und die Inkretion von Androgen durch diese Zellen gefördert.

c) Prolactin, das auch beim Menschen nachgewiesene Lactationshormon, schafft die Voraussetzungen für die Entwicklung der Milchdrüsen und die Milchsekretion. Andere Hormone, insbesondere

¹ z. B. Depot-Acethropan®, mit Polyphlorethin und Phosphat gekoppeltes ACTH

² Synacthen®

das Wachstumshormon, sind dazu außerdem nötig. Prolactin ist *nicht* geeignet, akut die Milchsekretion oder -abgabe zu erhöhen.

d) Choriongonadotropin wird aus Schwangeren-harn gewonnen, in dem besonders große Mengen während der ersten Graviditätsmonate vorkommen. Auch aus dem Serum schwangerer Stuten kann es extrahiert werden. Die Wirkung ist der des luteinisierenden Hormons ähnlich.

Indikationen. Bei *Kryptorchismus* können, wenn keine mechanische Behinderung vorliegt, Choriongonadotropin aus Schwangeren-harn¹ oder auch Präparate aus Serum schwangerer Stuten², die vorwiegend follikelstimulierendes Hormon enthalten, gut wirksam sein. Die Dosen sind bei den erstgenannten Präparaten täglich 100 bis 300 IE. intramuskulär, bei den letztgenannten 2- bis 3mal wöchentlich 1000 bis 5000 IE. In Fällen von primärer und sekundärer *Amenorrhoe* kann versucht werden, das Ovarium in folgender Weise zur Tätigkeit anzuregen: Auf eine erste Serie von Injektionen des Stutenserumgonadotropin zur Follikelreifung folgt eine zweite Serie mit Choriongonadotropin zur Luteinisierung. Nach mehreren derartigen „Zyklen“ wird abgewartet, ob der nächste Zyklus spontan abläuft.

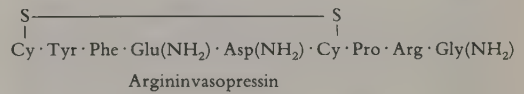
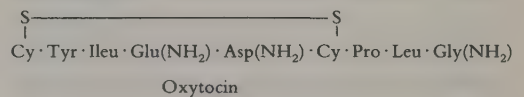
Bei Zufuhr eines Gemisches von Gonadotropinen mit einem verhältnismäßig geringen Gehalt an Follikelreifungshormon besteht die Gefahr der *Luteinisierung* des Ovariums ohne Ausbildung reifer Follikel. Eine Ovulation kommt dann nicht mehr zustande. Dasselbe gilt für die alleinige Zufuhr von luteotropem Hormon oder Choriongonadotropin. – Extrakte aus menschlichen Hypophysen haben bei bis dahin unfruchtbaren Frauen zu Ovulationen und zur Geburt normaler Kinder geführt, aber auch häufig zu Mehrlingsgeburten und Aborten (kein Handelspräparat erhältlich).

Bei wiederholten Injektionen von Gonadotropin aus *Pferdeserum* bilden sich *artspezifische Antikörper*, die zu einem Unwirksamwerden der später zugeführten Substanz führen. Darüber hinaus können nach großen Dosen nichtartspezifische Antihormone auftreten, die sogar die Wirkung des von dem eigenen Vorderlappen abgegebenen Hormons unwirksam machen. Da diese Erscheinung nur bei kontinuierlicher Zufuhr auftritt,

ist es zweckmäßig, jeweils nach 2 Wochen die Behandlung für 2 Wochen zu unterbrechen.

Hypophysenhinterlappen

Die beiden Hormone *Oxytocin* und *Vasopressin* sind *Oktapeptide*, die nach ihrer Bildung im Nucleus paraventricularis bzw. supraopticus und dem Transport über den Tractus supraoptico-hypophyseus im Hinterlappen gespeichert und von ihren Bindungsstellen bei Anwesenheit von Calcium freigesetzt werden können. Diese Hormone sind auch synthetisch herstellbar. Vasopressin ist identisch mit *Adiuretin* (ADH, antidiuretisches Hormon). Oxytocin hat bei allen Tierespecies dieselbe Struktur; nur das Vasopressin des Schweines unterscheidet sich von dem anderer Species (Ersatz von Arginin durch Lysin).



Die *biologische Standardisierung* des Oxytocin wird am isolierten Uterus des virginellen Meerschweinchens durchgeführt. Die Vasopressinwirkung wird am Blutdruck von Hund oder Katze, die antidiuretische Wirkung an der Hemmung der Diurese von Ratten oder Hunden bestimmt. 1 I.E. (Internationale Einheit) = 1 Voegtlin-Einheit entspricht der Wirkung von 0,5 mg des internationalen Standardpulvers und 0,002 mg Oxytocinsubstanz.

Eine pharmakologische Beeinflussung der Abgabe von Hinterlappenhormon läßt sich für einige Substanzen nachweisen; zum Beispiel stimulieren Morphin, Barbiturate und kurzfristig auch Nicotin die Abgabe von Vasopressin aus dem Hinterlappen und hemmen damit die Wasserdurese. Dagegen bremst Alkohol während des Anstiegs der Blutspiegelwerte die Vasopressinabgabe, so daß die Harnmenge vermehrt wird. Die pharmakologischen Wirkungen von Oxytocin und Vasopressin werden in den entsprechenden Kapiteln (s. S. 35, 36, 83) besprochen.

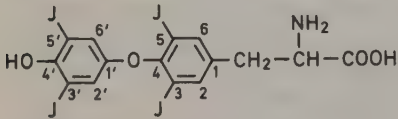
¹ Primogonyl®, Predalon®, Prolan®

² Anteron®, Equoman®, Predalon-S®

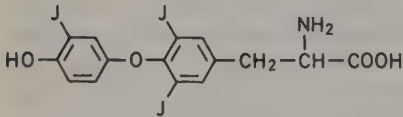
Schilddrüse

Schilddrüsenhormone

In der Schilddrüse werden neben verschiedenen jodhaltigen organischen Verbindungen, die keine Hormonwirkungen besitzen, die stark wirksamen Hormone Thyroxin und Trijodthyronin gebildet. Sie kommen im Organismus nur in der optischen L-Form vor. In den Follikeln der Schilddrüse ist das Hormon an Eiweiß gebunden (Thyreoglobulin). Es kann erst unter dem Einfluß von thyreotropem Hormon sezerniert werden, wenn diese Bindung durch ein proteolytisches Enzym gespalten ist. Im Plasma sind die Hormone wiederum an α -Globulin gebunden. Die Hauptmenge des sezernierten und im Plasma gebundenen Hormons besteht aus Thyroxin, während Trijodthyronin zum größten Teil wohl erst durch Dejodierung von Thyroxin in den Geweben entsteht.



Thyroxin
3,5,3',5'-Tetraiodthyronin



Liothyronin
3,5,3'-Trijodthyronin

Pharmakologische Wirkungen von Thyroxin. Aus den pathologisch-physiologischen Vorgängen bei Hypo- und Hyperthyreosen lassen sich die Effekte der Schilddrüsenhormone ableiten. Hier sollen nur die Wirkungen geschildert werden, die nach Zufuhr dieser Hormone auftreten. Thyroxin erhöht Grundumsatz und Gesamtstoffwechsel. Damit sind ein Gewichtsabfall und eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureproduktion verbunden. Das Hormon hat einen katabolen Effekt im Eiweiß-, Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel. Das Leberglykogen wird vermindert. Die Blutlipidwerte

sinken ab, die Clearance exogener Triglyceride wird erhöht. Die Herzfrequenz ist erhöht. Vorhofflimmern kann auftreten. Muskelschwäche, Nervosität, Überaktivität, Tremor, Kopfschmerzen, vasomotorische Störungen und Schwitzen sind übliche Symptome. Nausea, Lebeschmerzen und Durchfälle kommen öfter vor. Infolge der dauernden Belastung des Herzens ist stets mit der Ausbildung einer Herzinsuffizienz zu rechnen, bei Koronarsklerose auch mit pektanginösen Erscheinungen. Herzzeitvolumen und Harnmenge sind vermehrt. Die Zuckertoleranz ist erniedrigt, die Empfindlichkeit gegen adrenerge Substanzen erhöht. Es kann zu Oligo- oder Amenorrhoe kommen.

Der Wirkungsmechanismus von Thyroxin ist nicht aufgeklärt. Der Angriffspunkt des Hormons liegt in den Körperzellen selbst bzw. in den Zellkernen. Nach Vorbehandlung von Tieren mit Thyroxin zeigen die isolierten Organe in vitro einen erhöhten Sauerstoffverbrauch. In hohen Konzentrationen führt Thyroxin zu einer Schwellung der Mitochondrien und zu einer Entkoppelung der oxydativen Phosphorylierungen. Dadurch mögen sich einige Symptome der Thyreotoxikose erklären lassen. Daß es sich dabei auch um den Grundmechanismus der Hormonwirkung handelt, ist unwahrscheinlich. Bei der physiologischen Hormonwirkung handelt es sich um anabole Vorgänge.

Pharmakologische Wirkungen von Trijodthyronin. Diese Substanz zeigt qualitativ dieselben Effekte wie Thyroxin. Die Wirkung setzt erheblich schneller ein und klingt in kürzerer Zeit ab als die von Thyroxin. Da Trijodthyronin außerdem 4- bis 5mal wirksamer im Stoffwechsel ist als Thyroxin und die Umwandlung von Thyroxin in Trijodthyronin im peripheren Gewebe nachgewiesen werden konnte, wird vermutet, daß Trijodthyronin das eigentliche wirksame Hormon ist. Obgleich eine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches isolierter Gewebe auch nach in-vitro-Applikation von Trijodthyronin nicht nachweisbar war, lassen sich jedoch mit dieser Substanz am isolierten Herzwert in vitro schon nach 20 bis 30 Minuten andere für Schilddrüsenhormon charakteristische Wirkungen auslösen.

Wirkungsdauer. Nach intravenöser Zufuhr einer bei Myxödem wirksamen Dosis von Thyroxin (5 mg) zeigt sich erst nach einigen Tagen ein Effekt, dessen Maximum nach ca. 9 Tagen erreicht ist. Die Wirkungsdauer beträgt ca. 3 bis 4 Wochen, hängt aber von der gegebenen Dosis ab. Der Anstieg des Grundumsatzes ist nach 1 mg Trijodthyronin unter ähnlichen Bedingungen bereits nach einigen Stunden nachweisbar, das Maximum nach 2 bis 3 Tagen; die biologische Halbwertszeit beträgt für Thyroxin bei normaler Schilddrüsenfunktion 6 bis 7, bei Hyperthyreoidismus 3 bis 4 und bei Hypothyreose 9 bis 10 Tage und für Trijodthyronin je nach der Schilddrüsenfunktion 1 bis 2 Tage. Bei niedrigerer Dosierung ist der Eintritt der Wirkung später und die Dauer kürzer.

Indikationen. Diese Hormone sind indiziert zur Substitutionstherapie bei allen Formen von verminderter oder fehlender Thyreoideafunktion. Für diesen Zweck sind Präparate aus getrockneten Schilddrüsen¹ per os in Dosen von täglich 0,1 bis 0,2 (bis 0,3) g geeignet. Die Inhaltsstoffe sind standardisiert, so daß mit gleichmäßiger Wirkung zu rechnen ist. Der Vorteil liegt in der guten oralen Wirksamkeit; reines Thyroxin verliert nämlich ca. 60% und reines Trijodthyronin ca. 15% seiner parenteralen Wirksamkeit. Wegen der langen Wirkungsdauer besteht bei Schilddrüsenpulver und Thyroxin wesentlich größere Kumulationsgefahr als bei Trijodthyronin. Auf eine Therapie mit reinem Thyroxin kann meistens verzichtet werden. Bei völligem Ausfall der Schilddrüsenfunktion sind von Trijodthyronin² täglich Erhaltungsdosen von 0,05 bis 0,1 mg per os nötig; bei Hypothyreose genügen Tagesdosen zwischen 0,005 und 0,025 mg. In manchen Fällen von männlicher Unfruchtbarkeit läßt sich nach Trijodthyronin (aber nicht nach Thyroxin) eine Erhöhung der Spermatozoenzahl und -motilität feststellen. Die immer wieder versuchte Therapie der Adipositas mit Schilddrüsenhormon ist nur für Fälle mit einer leichten Hypothyreose angemessen; sonst sollte sie wegen der immer bestehenden Gefahr einer Herzschädigung unterlassen werden.

Auch die Versuche, den Lipidspiegel im Plasma zur Prophylaxe der Arteriosklerose durch Thyreoideahormone zu senken, sind nicht erfolgreich gewesen,

da häufig Angina-pectoris-Anfälle und andere Herzbeschwerden auftraten. Das für diesen Zweck versuchte D-Thyroxin¹ ist wegen derselben Nebenwirkungen selbst bei weitgehend von L-Thyroxin befreiten Präparaten wohl nur beschränkt brauchbar. Dasselbe gilt für zahlreiche, bisher synthetisierte Thyroxinanaloga, bei denen versucht wurde, die cholesterinsenkende Wirkung zu erhalten, aber die übrigen Stoffwechselwirkungen, insbesondere auf das Herz, abzuschwächen. Über den Lipidspiegel des Blutes s. S. 75. D-Thyroxin ist mitunter beim endokrinen Exophthalmus wirksam (s. S. 165).

Thyreocalcitonin (Calcitonin), ein Polypeptid aus 32 Aminosäureresten mit einfacher Kettenstruktur, ist ein in den parafollikulären Zellen der Schilddrüse produziertes Hormon. Diese Zellen entsprechen entwicklungsgeschichtlich den Ultimobranchialkörpern der Vögel, in denen dasselbe Hormon gefunden wurde. Thyreocalcitonin senkt beim Menschen vor allem den erhöhten Calciumgehalt des Blutes und steigert die renale Calcium-Phosphat-Ausscheidung. Auf die synergistische renale Wirkung mit Parathyreoideahormon sei hingewiesen. Es hemmt durch direkten Angriff die Resorption von Knochen. Trotzdem scheint es bei menschlicher Osteoporose nicht wirksam zu sein. In Tierversuchen ließ sich zeigen, daß ein erhöhter Blut-Calcium-Spiegel die Abgabe dieses Hormons stimuliert.

Thyreostatika

Thyreostatika oder Antithyreoidesubstanzen vermögen die Hormonbildung in der Schilddrüse zu hemmen und sind daher für die Therapie einer Überfunktion geeignet. Substanzen aus verschiedenen chemischen Gruppen haben diese biologische Wirkung, der Mechanismus dieser Hemmung mag unterschiedlich sein: a) Jodsalze, b) Perchlorat-Ionen, c) radioaktives Jod (I^{131}), d) organische schwefelhaltige Verbindungen.

Jodid-Ionen

Die Wirkung von Jodid-Ionen auf die Schilddrüsenfunktion ist nicht leicht zu verstehen, denn sie erscheint widersprüchlich: Jodide verändern beim Gesunden in den weitaus meisten Fällen die Schilddrüsenfunktion nicht. In wenigen Fällen kann aber eine Jodthyreotoxi-

¹ Thyreoidin® ² Thybon®

¹ Dynothel® mit weniger als 0,2% L-Thyroxin

kose ausgelöst werden. Bei einem schon bestehenden Morbus Basedow bewirkt die Zufuhr von größeren Dosen von Jodsalzen innerhalb weniger Tage eine beträchtliche, wenn auch nur vorübergehende Besserung des Zustandes, der eine Verschlechterung folgt. Die Ausgangslage scheint von großer Bedeutung für den Effekt der Jodide zu sein.

Der *Wirkungsmechanismus* der Jodide ist zwar im einzelnen nicht aufgeklärt, *Jodide* scheinen aber in *ähnlicher Weise* wie die *jodhaltigen Schilddrüsenhormone* die Sekretion von thyreotropem Hormon des Vorderlappens zu hemmen. Da diese Hemmung nicht bei normaler Thyreoideafunktion zu beobachten ist, muß man annehmen, daß ausschließlich die gesteigerte Thyreotropinsekretion vermindert werden kann. Nur in ganz seltenen Fällen wurden bei monate- und jahrelanger Zufuhr von Jod in Dosen von mehr als 5 mg täglich Kropf und Myxödem, bei Kindern auch Wachstumshemmung, beobachtet. Durch den Mangel an thyreotropem Hormon während der Jodidzufuhr sind die Aufnahme von Jod durch die Schilddrüse und die Aktivität des proteolytischen Ferments gehemmt, das im Schilddrüsenfollikel die Abspaltung und Freisetzung von Thyroxin bewirkt. Die Folge ist eine erhöhte Speicherung von Kolloid in der Schilddrüse. In Verbreitungsgebieten des endemischen Kretinismus ist eine Prophylaxe der Erkrankung möglich, wenn Graviden ausreichend Jod in den ersten Monaten der Schwangerschaft zugeführt wird.

Indikationen. Eine Jodmangelstruma infolge unzureichenden Jodgehaltes der Nahrung kann mit einem Jodsalz, zum Beispiel Kalium jodatum, in wöchentlichen Mengen von 0,3 bis 1 mg verhindert werden. Thyreotoxische Erscheinungen sind vor einer Thyreoidektomie zu beseitigen; dies gelingt durch Zufuhr einer Kaliumjodidlösung oder Lugolschen Lösung nach PLUMMER* (Tagesdosen per os von 50 bis 100 mg Jod für maximal 10 Tage). Jodide müssen auch noch einige Tage nach der Operation zugeführt werden. Ein Verzicht auf die Operation führt trotz weiterer Jodbehandlung zur Verschlimmerung des Zustandes („Jod-Base-dow“). Die genannten thyreostatischen Wirkungen von Jodid-Ionen lassen sich mit denselben Vor- und Nachteilen auch durch Dijodtyrosin erzeugen.

Nebenwirkungen. Jodid-Ionen werden nach oraler Zufuhr schnell und vollständig vom Dünndarm resorbiert und zum größten Teil innerhalb von 12 Stunden im Harn ausgeschieden. Nur ein kleiner Teil wird vor allem in der Schilddrüse retiniert. Nach größeren Dosen von Jodiden treten Reizwirkungen an Haut und Schleimhäuten auf. Im einzelnen sind die Symptome

des „Jodismus“ in individuell wechselndem Ausmaß zu beobachten: Schnupfen („Jodschnupfen“), Konjunktivitis, Bronchitis und verschiedene Exantheme, zum Teil infolge von Allergisierung. Die Wirkung auf die Bronchialschleimhaut hat dazu geführt, daß mitunter Jodsalze als Expektorantien zur Vermehrung bzw. Verflüssigung des Sekrets benutzt wurden.

Bei Verdacht auf Tuberkulose sollten Jodsalze nicht verordnet werden, da der tuberkulöse Prozeß auf diese Weise aktiviert werden kann. Dies gilt natürlich auch bei Gefahr oder Verdacht der Entstehung einer Jodthyreotoxikose. Nach Zufuhr in der Schwangerschaft kann es zur Kropfbildung und schwerem Hypothyreoidismus beim Neugeborenen kommen.

Organische Jodpräparate enthalten meist Jod in Bindung an Fettsäure oder Eiweiß. Jod wird aus ihnen langsamer abgegeben. Sie haben für die Jodtherapie keine Vorteile vor den anorganischen Jodverbindungen. (Über „jodhaltige Röntgenkontrastmittel“ s. S. 284.)

Perchlorat-Ionen

Durch *Perchlorat-Ionen*, zum Beispiel als Kaliumperchlorat¹ gegeben, wird die *Jodidaufnahme in die Schilddrüse blockiert*. Bei laufender Zufuhr von täglich etwa 1,6 bis 2,0 g per os, auf 3 bis 5 Einzeldosen verteilt, wird der hyperthyreote Grundumsatz in ca. 4 Wochen auf normale Werte gesenkt. Als Erhaltungsdosen genügen täglich 0,4 bis 0,6 bis 0,8 g.

Größere Dosen von Jodid können durch Verdrängung die Wirkung des Perchlorat unter Umständen wieder rückgängig machen. Die schwefelhaltigen Thyreostatika dagegen behalten ihre Wirkung auch nach Jodzufuhr, weil sie nicht die Jodaufnahme, sondern den Einbau des vorhandenen Jodids in Thyronin etc. verhindern. Dabei ist die Menge des vorhandenen Jods gleichgültig.

Nebenwirkungen. Die durch diese Therapie mögliche Hyperplasie der Schilddrüse läßt sich durch gleichzeitige Gaben von 0,02 bis 0,03 mg Trijodthyronin täglich per os verhindern. Diese Mengen reichen aus, um die Thyreotropinsekretion im normalen Bereich zu halten. Allergische Hautreaktionen und sehr selten auch eine in den ersten Wochen der Behandlung plötzlich auftretende, allergisch bedingte Leukopenie bzw. Agranulozytose wurden beobachtet. Davon zu unterscheiden ist eine erst einige Monate nach Be-

*Jod 5,0, Kaliumjodid 10,0, Aqua destillata ad 100,0

¹ Irenat®

ginn der Therapie allmählich einsetzende aplastische Anämie bzw. Panmyelopathie.

Seit längerer Zeit ist bekannt, daß Rhodanid-Ionen die Aufnahme von Jodid in die Schilddrüse hemmen. Es handelt sich offenbar um eine Verdrängung von Jodid durch Rhodanid. Diese Rhodanidwirkung kann aber nicht für die Therapie ausgenutzt werden, obgleich infolge der mangelhaften Jodversorgung der Schilddrüse die erwartete thyreostatische Wirkung eintritt; nach längerer Zufuhr von Rhodanid bildet sich nämlich eine erhöhte Blutungsbereitschaft aus. Selten sind auch trotz mäßiger Dosierung plötzliche Todesfälle vorgekommen. Diese Beobachtungen wurden gemacht, als noch Rhodanid zur symptomatischen Behandlung von Schwindel und Kopfschmerz infolge von Hypertonie und Arteriosklerose verwendet wurde.

Radioaktives Jod, J^{131}

Radiojod verhält sich chemisch wie gewöhnliches Jod und wird zum größten Teil in 1 bis 2 Tagen durch die Nieren ausgeschieden; ein Rest aber wird für längere Zeit in der Schilddrüse gespeichert. J^{131} zerstört dort das Schilddrüsengewebe durch seine β -Strahlung, während sich seine härtere γ -Strahlung für die transkutane Mengenbestimmung des in der Schilddrüse befindlichen strahlenden Materials ausnutzen läßt. Die physikalische Halbwertszeit von J^{131} ist 8 Tage. Obgleich grundsätzlich eine Röntgenbestrahlung dasselbe leistet, kann durch Radiojod eine größere Strahlendosis ohne die Gefahr einer Hautschädigung zugeführt werden. Der volle Erfolg einer einmaligen Gabe tritt bei Thyreotoxikose nach 7 bis 8 Wochen ein. Da das Epithel weitgehend zerstört wird, verkleinert sich die Schilddrüse. Zwischen fibrösen Partien sind die übriggebliebenen Epithelien nicht normalisiert, sondern weiterhin hyperplastisch. Der Grundumsatz ist bei ausreichender Dosierung trotzdem normal.

Nebenwirkungen sind ähnlich wie nach Röntgen-Bestrahlung. Vorübergehende Entzündungen im Gebiet der Schilddrüse und der Umgebung kommen vor. Nach 4 bis 10 Tagen auftretende thyreotoxische Erscheinungen lassen sich durch Gaben von Jodsatz vermindern. Daß Keimschädigungen möglich sind, sollte in jedem Falle berücksichtigt werden. Da im Tierversuch nach J^{131} in hohen Dosen nach längerer Latenzzeit Schilddrüsentumoren und beim Menschen auch

nach thyreostatisch wirksamen Dosen Leukämien aufgetreten sind, sollte auch mit diesem Risiko gerechnet werden. In manchen Fällen kommt es erst nach Jahren zu der Entwicklung einer Hypothyreose, die aber durch Substitution ausgeglichen werden kann.

Indikationen. Bei Hyperthyreosen sind 1 bis 2 (bis 3) Millicurie monatlich per os zuzuführen, bis die gewünschte Wirkung erreicht ist. Wenn bei diesen Patienten eine Angina pectoris vorhanden ist, kann sie durch Thyreostatika, insbesondere J^{131} -Behandlung, gebessert werden, weil das vorher bestehende Mißverhältnis zwischen Sauerstoffangebot und -bedarf „ökonomisiert“ wird (s. S. 59). Bei Tumoren der Schilddrüse sind etwa 250 Mikrocurie pro Gramm geschätzten Drüsengewebes notwendig. Dabei können auch andere Organe geschädigt werden. Die bei Tumoren erheblich herabgesetzte Jodaufnahmefähigkeit kann durch Behandlung mit Thyreotropin oder Thyreostatika erhöht werden. Metastasen nehmen Radiojod besser auf, wenn die Schilddrüse operativ oder durch Bestrahlung ausgeschaltet wurde. Zur Schilddrüsendiagnostik werden nur sehr kleine Mengen, zum Beispiel 30 Mikrocurie zugeführt.

Kontraindikationen. Radiojodbehandlung ist in der Schwangerschaft kontraindiziert. Sie sollte, wenn möglich, nur jenseits des 4. bis 5. Lebensjahrzehnts durchgeführt werden.

Schwefelhaltige Thyreostatika

Im Anschluß an die Beobachtung, daß verschiedene Kohlarten infolge ihres Gehaltes an schwefelhaltigen Verbindungen bei Kaninchen Kropf erzeugten, wurde systematisch nach schwefelhaltigen Thyreostatika gesucht. Ausgehend von Thioharnstoff wurden eine Reihe wirksamer Verbindungen gefunden: Methylthiouracil¹, Propylthiouracil² und Thiamazol³.

Wirkungsmechanismus. Die Thyreostatika dieser Gruppe *verhindern* den *Einbau von Jod* in die Aminosäuren bzw. das Thyronin. Wahrscheinlich vermindern sie die Bildung von freiem Jod durch Hemmung jodidoxydierender Enzyme der

¹ Thyreostat®

³ Methimazol, Favistan®

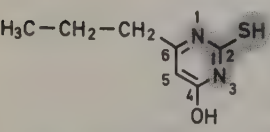
² Propylcil®, Thyreostat II®

Schilddrüse. Die Aufnahme von Jod und das Konzentrierungsvermögen der Drüse für Jod wird nicht vermindert. Der Ausfall der Thyroxinsekretion nach diesen Thyreostatika zeigt sich, gemessen an Grundumsatz und klinischen Erscheinungen, je nach Umständen und Dosierung erst nach einiger Zeit, weil die in Schilddrüse und Körpergeweben vorhandenen Thyreoidea-hormone langsam aufgebraucht werden müssen. Das normalerweise im Körper kreisende Thyroxin wirkt dauernd *hemmend auf Bildung und Sekretion von thyreotropem Hormon*. Bei jeder verminderten Thyroxinproduktion (durch Jodmangel oder Thyreostatika) fällt diese Hemmung fort. Infolge der dann vermehrten Thyreotropinsekretion wird die Schilddrüse *hyperplastisch*, es entwickelt sich ein stark durchbluteter Kropf. Die Fähigkeit zur Aufnahme von Jodid ist gesteigert. Bei zu hoher Dosierung über längere Zeit treten alle klinischen Erscheinungen eines Myxödems auf.

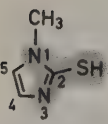
Nebenwirkungen. Außer der mehr oder weniger starken *Kropfbildung* ist öfter mit einer *Allergisierung* (und auch lebensbedrohenden Agranu-



Thioharnstoff



Propylthiouracil
2-Mercapto-4-hydroxy-6-propyl-pyrimidin



Thiamazol
1-Methyl-2-mercapto-imidazol

lozytosen) zu rechnen. Die Zahl der schweren Nebenwirkungen nach Propylthiouracil und Thiamazol liegt bei 1 bis 2%, nach Methylthiouracil bei ca. 10%. Eine ständige Überwachung der Patienten bezüglich der Schilddrüsenfunktion und der möglichen Nebenwirkungen (Kropfbildung, Verstärkung des Exophthalmus, Knochenmarkschädigung, Ikterus) ist notwendig. Durch längere Zufuhr von Thyreostatika dieser Gruppe kann die Entstehung von Schilddrüsenadenomen bzw. -karzinomen begünstigt werden. Durch Radiojod in kleinen Dosen wird diese Gefahr noch vermehrt.

Indikationen. Nur wenn die in zahlreichen Fällen von Hyperthyreose vorzuziehende Therapie mit Perchlorat oder auch Radiojod nicht in Betracht kommt, sollten Thyreostatika dieser Gruppe angewandt werden. Nach einer Behandlung von einigen Monaten bis zu 3 Jahren ist in etwa 50% mit einer Dauerremission zu rechnen. Leichte Fälle sollten von dieser Therapie ausgeschlossen werden, zumal bei ihnen die Ergebnisse nicht befriedigen. Eine *präoperative Behandlung* ist wegen der Blutfülle des Kropfes unzweckmäßig. Durch Gaben von Glandulae Thyreoideae siccatæ¹ (täglich 0,05 g per os) läßt sich aber die Kropfbildung verhindern. Die *Dosis* von Propylthiouracil² ist 50 bis 100 mg 3- bis 4mal täglich. Wegen des schnellen Abbaus der Substanz sind Pausen von mehr als 8 Stunden zu vermeiden. Die Dosen von Thiamazol³ sind anfangs 8stündlich 5 bis 10 mg, später 5 bis 10 mg täglich. Kontraindiziert sind diese Mittel bei *retrosternaler Struma* wegen der Gefahr der Kompression der Trachea infolge der Hyperplasie, ferner während der *Lactation*, weil die Substanzen in die Milch übergehen und der Säugling Symptome von Thyroxinmangel bekommt. In der *Schwangerschaft* ist Vorsicht geboten, da bei Überdosierung das Neugeborene mit den Zeichen des Schilddrüsenmangels geboren werden kann.

¹ Thyreoidin®
² Propycil®, Thyreostat II®
³ Methimazol, Favistan®

Nebenschilddrüse

Aus Nebenschilddrüsen gewonnene Extrakte beseitigen alle durch Entfernung oder Zerstörung dieser Drüsen entstandenen Symptome (parathyreoprive Tetanie). Für die Hormonwirkung ist ein Polypeptid mit einem Molekulargewicht von 8600 verantwortlich, das je nach der Sequenz der Aminosäuren in einer A-, B- und C-Form vorliegt. Nach parenteraler Zufuhr von Parathyreoideahormon steigt der Calciumspiegel im Blut an. Eine vorher infolge eines erniedrigten Calcium-Ionen-Spiegels bestehende Tetanie wird dadurch beseitigt. Der normale Calciumspiegel wird auf übernormale Werte erhöht. Der Blut-Calcium-Wert steigt erst ca. 4 Stunden nach intravenöser Injektion an; die Wirkung dauert etwa 20 Stunden. In den Knochen bewirkt das Hormon eine erhöhte Einschmelzung von *Knochensubstanz* durch die Osteoklasten. Infolgedessen kommt es neben der Erhöhung der Blut-Calcium-Werte auch zu einer gleichzeitigen Mobilisierung von Phosphat aus den Knochen. Dieser Effekt spielt sich unmittelbar an den Knochenzellen ab, da er auch in Gewebekulturen ausgelöst werden kann: osteotroper Anteil. Während die Calciumwerte ansteigen, sinken die Phosphatwerte des Blutes ab, weil gleichzeitig die Phosphatausscheidung durch verminderte Rückresorption in den Nieren stark erhöht ist. Hierbei handelt es sich anscheinend um einen zweiten direkten Angriffspunkt des Hormons: nephrotroper Anteil. Die Hormonabgabe scheint durch die Höhe des Blut-Calcium-Spiegels gesteuert zu werden. Möglicherweise sind die oben

genannten oder auch weitere Peptide für verschiedene Parathyreoideahormonwirkungen verantwortlich; denn es fanden sich noch voneinander unabhängige Wirkungen auf Calcium- und Phosphatresorption im Darm sowie auf die Milchdrüse.

Bei wiederholter Zufuhr größerer Dosen in kurzen Abständen ist mit einer kumulativen *Giftwirkung* des Hormons zu rechnen. Infolge der ständig überhöhten Blut-Calcium-Werte wird Calcium in verschiedenen Geweben abgelagert; bevorzugt werden die Gefäße, besonders der Niere. Bei weiterer Verabreichung kann der Tod durch Niereninsuffizienz eintreten. Im Knochen erzeugt eine Überdosierung des Hormons das Bild einer Ostitis fibrosa. Bei einer Zufuhr von Parathyreoideahormon über längere Zeit ist mit einem Nachlassen des Effektes zu rechnen. Über Thyreocalciton s. S. 169. Über die Beziehungen zum Vitamin-D-Stoffwechsel s. S. 195.

Indikationen. Obgleich dieses Hormon¹, parenteral gegeben, bei parathyreopriver Tetanie wirksam ist, sind seine Indikationen doch beschränkt. Um akute Wirkungen zu erzielen, ist die intravenöse Zufuhr von Calciumsalzen vorzuziehen, für die Dauerbehandlung die orale Verabreichung von Vitamin D₃ oder Dihydrotachysterin² (Näheres s. „Vitamin D“, S. 195).

¹ Parathorm® ² A.T. 10®

Inselzellen des Pankreas

Insulin

Insulin wird von den β -Zellen der Langerhansschen Inseln des Pankreas produziert und in den Zellgranula gespeichert. Es ist ein aus 51 Aminosäuren zusammengesetztes Hormon mit einem Mol.-Gewicht von 5734. Die geringe chemische Differenz zwischen Insulin aus Pankreas von Mensch, Schwein und Rind ist für die Hormonwirkung unerheblich; sie spielt aber bei Immunreaktionen eine Rolle. Die Abgabe von Insulin aus dem Pankreas ist proportional dem Blutzuckerspiegel. Im Plasma findet sich das Hormon sowohl in freier Form als auch vor allem an β -Globuline gebunden.

Die meisten Methoden der *Insulinbestimmung* im menschlichen Plasma sind nicht spezifisch, wie zum Beispiel Blutzuckersenkung an hypophysectomierten, adrenalectomierten, alloxandiabetischen Ratten oder Glucoseaufnahme des isolierten Rattenzwerchfells oder des Epididymis-Fettgewebes der Ratte. Hohe Spezifität hat die radioimmunochemische Methode, bei der Jod¹³¹-markiertes Rinderinsulin und ein gegen Rinderinsulin gerichtetes Anti-Insulin-Serum des Meerschweinchens benutzt werden. Allerdings wird auch das biologisch inaktive Proinsulin mitbestimmt. Die gefundenen Werte für Insulin sind im menschlichen Plasma 60 bis 100 Mikroeinheiten/ml im Nüchternzustand und 240 bis 300 Mi-

kroeinheiten/ml bei hohen Blutzuckerwerten. Im Plasma sind verschiedene *Insulinantagonisten* gefunden worden. Sie sind beim Diabetiker häufig vermehrt. Schon in den diabetischen Vorstadien und in der Initialphase des Diabetes sind Insulin und Antagonisten im Plasma erhöht; außerdem fand sich in der α_1 -Globulinfraktion ein Insulinantagonist, der während der Ketose auftrat und nach deren Beseitigung wieder verschwand. Derartige Beobachtungen machen es verständlich, daß der Bedarf an Insulin stark wechseln kann. Auch Ketonkörper haben „Anti-Insulinwirkungen“ (s. unten).

Von diesen Antagonisten sind *Insulinantikörper* zu unterscheiden, die nur nach therapeutischen Insulingaben auftreten. Sie sind an die Globulinfraktion des Plasma gebunden und für die Insulinresistenz mancher Patienten verantwortlich, deren Plasma Hunderte von Einheiten Insulin bindet. Glucocorticoide können diesen Zustand anscheinend durch Beseitigung des Antigen-Antikörper-Komplexes bessern. Schwere Hypoglykämien können bei plötzlicher Freisetzung von Insulin vorkommen. Allergische Reaktionen (meistens an der Injektionsstelle) können auf Verunreinigungen, aber auch auf den eigentlichen Wirkgruppen der Insuline beruhen. Da sogar Humaninsulin beim Menschen antigene Eigenschaften gewinnen kann, nimmt man an, daß die Tertiärstruktur des Moleküls bei der Herstellung verändert wird.

Es ist möglich, die β -Zellen des Pankreas spezifisch zu schädigen, so daß ein experimenteller Diabetes mellitus erzeugt werden kann. Für diesen Zweck sind Alloxan und Streptozotocin brauchbar. Zur Therapie von metastasierenden Insulinomen scheint Streptozotocin geeignet zu sein.

Wirkungsmechanismus von Insulin. Insulin senkt nach parenteraler Zufuhr den Blutzucker und fördert die Synthese von Glykogen, Fett und Eiweiß in verschiedenen Geweben. Die Versuche, diese verschiedenen Wirkungen auf einen einzigen Grundvorgang zurückzuführen, waren bisher nicht überzeugend. Ein wichtiger primärer Effekt des Insulin ist die Zunahme der Zellpermeabilität für verschiedene Zucker. Damit ist die Menge der eingedrungenen Zucker unabhängig von ihrem weiteren Schicksal im Stoffwechsel erhöht. Insulin hemmt in Leber und Fettgeweben die Adenylzyklase (s. S.16). Die daraus folgende Senkung

der 3',5'-AMP-Konzentration vermindert die Wirkung von Adrenalin, Glucagon und ACTH auf den Fett- und Kohlenhydrat-Stoffwechsel.

Bei Diabetikern ist infolge von Insulinmangel das Eindringen von Glucose in die Zellen erschwert. Erst bei erhöhtem Blutzuckerspiegel kann dann auf Grund des größeren Gradienten genügend Glucose in die Zellen eintreten. Insulin erniedrigt dosisabhängig die Schwelle für den Durchtritt von Glucose. Das Fettgewebe spielt quantitativ eine noch größere Rolle bei der Störung der Glucoseverwertung und der Entstehung der Hyperglykämie als das Muskelgewebe. Das an Eiweiß gebundene Insulin ist zwar sonst inaktiv, aber im Fettgewebe stimuliert es weiterhin die Fettsynthese. Die Glucoseaufnahme des Gehirns wird durch Insulin erhöht.

Normalerweise werden unter dem Einfluß von Insulin die aus dem *Eiweißabbau* stammenden Aminosäuren wieder in Eiweißmoleküle eingebaut. Diese Wirkung ist wohl unabhängig von der Insulinwirkung auf die Glucose-Verwertung. Bei *Insulinmangel* verlassen die nichtverwerteten Aminosäuren die Zellen und werden in der Leber in den Kohlenhydratstoffwechsel eingeschleust. Es entsteht somit zusätzlich Glucose, die von der Leber laufend ins Blut abgegeben wird. Insulin stimuliert die Synthese von Fettsäuren aus Glucose im Fettgewebe. In den Fettdepots werden Fette ständig zu *Fettsäuren* und Glycerin abgebaut. Die Säuren werden durch Veresterung mit Glycerinphosphat fortwährend wieder zu Triglyceriden resynthetisiert. Wenn Glucose infolge von Insulinmangel nicht in genügender Menge in den Zellen vorhanden ist, wird die Produktion von Glycerinphosphat verringert, die Fettsäuren finden keinen Partner für die Triglyceridsynthese und verlassen das Fettgewebe. In der Leber werden sie teilweise über Acetacetyl-Coenzym-A oxydiert. Dabei entstehen die Ketonkörper Acetessigsäure und β -Hydroxybuttersäure, die ins Blut gelangen und noch von den Muskeln, im Hungerzustand vom Gehirn, als Energiequelle benutzt werden. Erst bei stärkerem Insulinmangel ist infolge einer Überschwemmung des Blutes mit den Ketonkörpern eine ausgeprägte Acidose zu erwarten. Acetessigsäure und β -Hydroxybuttersäure vermindern die Permeabilität der Zellen für Zucker. Dieser Insulin-antagonistische Effekt spielt für den Gesunden keine Rolle, weil kom-

pensatorisch größere Mengen von Insulin aus dem Pankreas abgegeben werden. Beim Diabetiker dagegen verschlimmert diese Wirkung das Krankheitsbild und erschwert die Therapie eines Koma.

Indikationen. Insulin ist indiziert bei allen Fällen von *Diabetes mellitus*, die nicht durch Diät allein oder orale Antidiabetika zusätzlich ins Gleichgewicht gebracht werden können. Die Dosierung muß in jedem Einzelfall eingestellt werden. Die Tagesdosen sind 20 bis 80 IE. Depot-Insulin subkutan, in schweren Fällen auch 80 bis 200 IE. Zur Therapie des Coma diabeticum wird wasserlösliches, sogenanntes Alt-Insulin benötigt. Die Pharmakokinetik von Insulin kann sehr unterschiedlich sein. Das physiologisch vorhandene, zirkulierende Insulin, das teilweise gebunden ist, besitzt eine Eliminationshalbwertszeit von ca. 40 Minuten, dagegen verschwindet intravenös appliziertes Insulin mit einer Halbwertszeit von 4–5 Minuten. Nach intramuskulärer bzw. subkutaner Injektion von Alt-Insulin ergeben sich Halbwertszeiten von ca. 2 bzw. 4 Stunden. Die Wirkung auf Blutzucker und Stoffwechsel zeigt sich erst mit einer gewissen Verzögerung. Sie hält entsprechend den genannten Halbwertszeiten verschieden lange an. Dies muß bei Wahl der Dosierung und der Intervalle berücksichtigt werden. Nach den angegebenen pharmakokinetischen Daten erscheint es sinnvoll, bei der Therapie des Coma diabeticum zwar mit einer intravenösen Zufuhr von Insulin (50–100 IE Alt-Insulin) und einer gleichzeitigen intramuskulären Injektion von Alt-Insulin zu beginnen, dann aber die Therapie mit stündlichen intramuskulären Injektionen von Alt-Insulin fortzusetzen. Bei dieser Art der Zufuhr genügen in vielen Fällen Dosen von 15 bis 20 IE pro Stunde, um einen gleichmäßig hohen Blutspiegel zu gewährleisten, während die intravenöse Injektion zu sehr hohen Blutspiegelwerten führt, die aber schnell abfallen. Parallel mit dieser Therapie müssen Glucose, Wasser und Elektrolyte, insbesondere Kalium-Ionen gegeben werden. Besonders wichtig ist der sofortige Beginn der anti-azidotischen Therapie.

In den sehr seltenen Fällen von stärkerer Insulinresistenz müssen extrem hohe Dosen benutzt werden. Per os ist Insulin unwirksam. *Depot-Insuline* haben den Vorteil der längeren Wirkungsdauer, sind aber wegen des verzögerten Wirkungsein-

tritts bei Coma diabeticum nicht indiziert. Die Depotwirkung wird durch Kombination von Insulin mit Zink, Protamin und Globin erreicht; das Hormon wird aus diesen Zubereitungen nur langsam abgegeben, so daß die Wirkungsdauer 15 bis mehr als 24 Stunden betragen kann.

Nebenwirkungen. *Allergische Reaktionen* sind meist lokal beschränkt und verschwinden oft bei Wechsel des Präparates, sie können sowohl dem „Soforttyp“ wie auch dem „verzögerten Typ“ zugehören. Ferner können nach langdauernder Zufuhr am Injektionsort Fettstoffwechselstörungen auftreten, die sich als Lipoatrophie (oder Lipohypertrophie) manifestieren. Durch zu hohe Dosen von Insulin wird eine Hypoglykämie ausgelöst. Sie führt zu Schwächegefühl, Heißhunger, Schläfrigkeit, nervöser Unruhe, Schwitzen, Zittern. Nach noch höheren Dosen kommt es zu Bewußtlosigkeit, Muskelzuckungen und Krämpfen („*Insulinschock*“). Dieser gefährliche Zustand läßt sich durch intravenöse Injektion von 5 bis 20 g Glucose beseitigen. Nur wenn Glucose nicht schnell verfügbar ist, kann auch 0,4 bis 0,6 mg Adrenalin subkutan gegeben werden. Zuckergaben per os sind dann noch notwendig. Bei leichten Fällen von Hypoglykämie genügt eine Zuckergabe per os. Außer den schweren toxischen Wirkungen sind praktisch auch *leichtere hypoglykämische Zustände von Bedeutung*, wie sie zum Beispiel nachts nach Depotpräparaten auftreten können. Dabei kann es bei *Arteriosklerose* im Laufe der Zeit zu Schädigungen des Gehirns oder des Herzens kommen. Bei Insulinbehandlung einer diabetischen Acidose werden größere Mengen von Kalium-Ionen gleichzeitig mit Zucker in die Gewebe überführt. Es kommt zu einer unter Umständen lebensgefährlichen Hypokaliämie, die unter anderem auch im Elektrokardiogramm feststellbar ist. Dabei ist die T-Zacke erniedrigt oder umgekehrt und das QT-Intervall verlängert (s. S. 84). Orale bzw., wenn nötig, intravenöse Kaliumsalzzufuhr beseitigt die Erscheinungen.

Glucagon

Glucagon ist ein aus dem Pankreas extrahierbares, aus 29 Aminosäuren zusammengesetztes Polypeptid mit einem Mol.-Gewicht von ca. 3500. Glucagon stammt aus den α -Zellen der Langer-

hansschen Inseln. Es erhöht den Blutzucker infolge einer Mobilisierung von *Leberglykogen*. 0,0005 mg/kg intravenös haben bereits einen deutlichen Effekt. Der biochemische Wirkungsmechanismus scheint ebenso wie beim Adrenalin über eine Aktivierung der Phosphorylase durch das zyklische Adenosinmonophosphat abzulaufen (s. S.16). Allerdings wirkt Glucagon im Gegensatz zu Adrenalin nicht am Skelettmuskel. Es besitzt einen schwach positiv inotropen Effekt.

Glucagon wird vom Pankreas in das Blut abgegeben und kommt in der Leber zur Wirkung, es ist also zu den Hormonen zu rechnen; seine Bedeutung ist bisher unbekannt. Klinisch wurde Glucagon¹ nur in Einzelfällen verwendet, zum Beispiel zur Behandlung von hypoglykämischen Zuständen nach zu hohen Dosen von Insulin; dabei waren 0,5 bis 1 mg intramuskulär oder intravenös wirksam. Eine Substanz mit ähnlichen, aber nicht identischen Eigenschaften wird aus der Darmschleimhaut nach Nahrungszufuhr in das Blut abgegeben: Enteroglucagon.

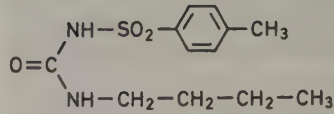
Orale Antidiabetika

Sulfonylharnstoffverbindungen

Nach der Entdeckung der blutzuckersenkenden Wirkung von Sulfonamiden, die chemotherapeutisch angewendet werden sollten, ergab die systematische Suche Verbindungen dieser Gruppe, die zur Blutzuckersenkung klinisch brauchbar sind. Die jetzt verwendeten Substanzen sind Tolbutamid², Glibenclamid³, Glibornurid⁴ und Chlorpropamid⁵, das länger als die anderen Substanzen wirkt.

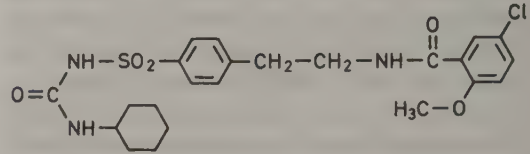
Der *Wirkungsmechanismus* der Sulfonylharnstoffderivate scheint mit der Fähigkeit dieser Substanzen erklärt werden zu können, die Bindungen des Insulin, in denen es biologisch inaktiv vorliegt, zu vermindern. Diese Bindungslockerung tritt an zwei Stellen auf:

Sulfonylharnstoffe



Tolbutamid¹

N¹-(4-Methyl-benzolsulfonyl)-N²-n-butyl-harnstoff



Glibenclamid²

N¹-4-[2-(5-Chlor-2-methoxy-benzamido)-äthyl]-phenyl-sulfonyl-N²-cyclohexyl-harnstoff

1. Das Pankreas gibt mehr Insulin ab, der Insulingehalt im Blut der Vena pancreaticoduodenalis ist in Anwesenheit von Sulfonylharnstoffverbindungen vermehrt. In demselben Sinne ist die Verminderung der Granulation der β -Zellen auszulegen; denn das Ausmaß der Granulation ist dem Insulingehalt proportional.

2. An Plasma-Eiweiß-Körper gebundenes und dadurch inaktiviertes Insulin (über 50% des Insulin sind gebunden) wird durch Sulfonylharnstoffe aus dieser Bindung freigesetzt und dadurch reaktiviert. Alle wesentlichen Wirkungen dieser oralen Antidiabetika sind *Insulineffekte*; sie setzen damit die Anwesenheit von Insulin voraus. Insulinfreie Organismen (schwerer juveniler Diabetes mellitus, nach Pankreatektomie usw.) sprechen nicht auf Sulfonylharnstoffe an.

Die genannten Substanzen werden nach oraler Zufuhr *gutresorbiert*. Die Eliminationsgeschwindigkeit schwankt individuell erheblich, Tolbutamid hat etwa eine Halbwertszeit von 4 bis 8, Glibenclamid von etwa 7 und Chlorpropamid von ca. 35 Stunden. Tolbutamid wird zum größten Teil durch Oxydation der Methylgruppe in p-Stellung inaktiviert. Die Ausscheidung der aktiven und inaktiven Formen der Substanzen erfolgt durch die Niere.

Nebenwirkungen. Störungen von seiten der Haut oder des Magen-Darm-Kanals, Alkoholintoleranz, auch gelegentlich Leukopenie, Throm-

¹ Glucagon-Lilly® bzw. -Novo®

² Artosin®, Orinase®, Rastinon®

³ Euglucon®

⁴ Glutril® = 1-(2-endo-Hydroxy-3-endo-bornyl)-3-(p-tolylsulfonyl)-harnstoff

⁵ Diabinese® = N¹-(4-Chlor-benzolsulfonyl)-N²-n-propyl-harnstoff

¹ Artosin®, Orinase®, Rastinon®

² Euglucon®

bozytopenie und langdauernde Hypoglykämien mit manchmal tödlichem Ausgang sind beobachtet worden. Äußerst selten sind Agranulozytose und cholestatische Hepatose. Eine zusätzliche Chemotherapie mit Sulfonamiden erhöht die aktuelle Wirkstoffkonzentration im Blut und kann zum hypoglykämischen Schock führen. Ähnlich wirkt eine Kombination mit Phenylbutazon, Salicylaten, Cumarinderivaten und Probenecid. Protrahierte Hypoglykämien mit eventuell tödlichem Ausgang sind bei diesen Kombinationen besonders zu befürchten. Diese Zwischenfälle können auch nach alleiniger Gabe eines Sulfonharnstoffes auftreten. Die Gefahr ist besonders groß bei den Verbindungen mit langanhaltender (Chlorpropamid) oder starker Wirkung (Glibenclamid, Glibornurid). Auch hier zeigt sich, daß die Steigerung der therapeutischen Wirksamkeit gemessen an der Dosis (Glibenclamid 5 mg, Glibornurid 25 mg, Tolbutamid 500 mg) nicht mit einer Verbesserung der therapeutischen Breite verbunden sein muß, ja sogar die therapeutische Breite herabsetzt. Der durch die stark wirksamen Antidiabetika ausgelöste hypoglykämische Schock, wie er durch Überdosierung und durch Arzneimittelinterferenz (s. S. 266) hervorgerufen werden kann, zeichnet sich durch besonders lange Dauer und schlechte Ansprechbarkeit auf therapeutische Maßnahmen aus.

Sekundärwirkungen. Die Befürchtung, daß eine längere Behandlung mit Tolbutamid oder verwandten Substanzen zu einer Erschöpfung des Pankreas führen könnte, hat sich nicht bestätigt; sie war jedoch nicht unbegründet; denn durch andere Ausschüttungsreize, wie dauernde Blutzuckererhöhung oder Injektionen von Wachstumshormon, ließ sich bei Versuchstieren ein Diabetes erzeugen. Nur in 5 bis 10% der Fälle ist nach einem anfänglichen Ansprechen auf die Tolbutamidbehandlung mit einem sekundären Versagen zu rechnen. Hier könnte eine Erschöpfung eingetreten sein, oder es handelt sich um eine ohnehin fortschreitende Erkrankung. Bei den anderen Patienten ist nach Beendigung einer Tolbutamidbehandlung der Insulinbedarf oder die Glucosetoleranz nicht verändert. Bisher ist nicht restlos geklärt, ob die Therapie mit oralen Antidiabetika in demselben Ausmaß Folgekrankheiten verhindert wie es der Fall ist bei einer konsequenten Insulintherapie. Der Vorzug sollte einer strengen

Diät mit Insulinzufuhr gegeben werden. Nur dann, wenn vom Patienten die Insulintherapie abgelehnt wird, oder diese Behandlung nicht durchführbar ist, sollte mit Diät und oralen Antidiabetika behandelt werden.

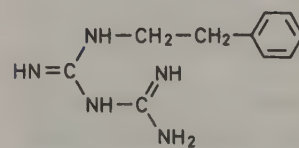
Indikationen. Tolbutamid ist bei leichtem Altersdiabetes in Dosen von täglich 0,5 bis 1,5 g per os ausreichend wirksam. Eine weitere Erhöhung der Dosis führt zu keinem stärkeren Effekt. Eine Dauerkombination mit Insulin ist sinnlos. Tolbutamid kann zur intravenösen Injektion verwendet werden, um die Funktionsfähigkeit des Pankreas zu prüfen.

Kontraindiziert sind diese Substanzen bei jugendlichem und unstabilem Diabetes, Acidose, präkomatösen Zuständen, Infektionen, Leber-, Nieren- und Schilddrüsenkrankheiten, Narkosen, Operationen und während der Schwangerschaft.

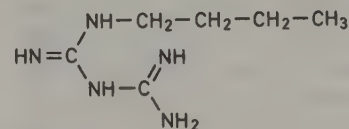
Biguanidderivate

Einen von den Sulfonharnstoffen verschiedenen Wirkungsmechanismus haben einige Biguanidderivate, zum Beispiel Phenformin oder das analog wirkende Buformin. Nach Zufuhr per os sinkt der Blutzucker in den ersten Stunden ab. Die Wirkung dauert 6 bis 14 Stunden, ihr Ausmaß ist

Biguanidderivate



Phenformin¹
N-β-Phenyl-äthyl-biguanid



Buformin²
N-Butyl-biguanid

¹ Dipar®, Glucopostin®

² Silubin®

dosisabhängig. Allerdings begrenzen die dann stärker auftretenden *Nebenwirkungen* am Magen-Darm-Kanal eine Dosissteigerung. Alle Diabetes-kranken reagieren auf diese Mittel mit einer Blutzuckersenkung, aber nicht Gesunde. Der Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt. Die Gegenwart von endogenem oder exogenem Insulin ist für die Wirkung, die sich anscheinend nur an der Muskulatur abspielt, notwendig. Für die Wirkung ist von Bedeutung, daß die intestinale Resorption von Nahrungsbestandteilen, wohl nicht von Eiweiß, vermindert ist. Hierdurch kommt es zu stärkeren Gewichtsverlusten adipöser Diabetiker, was durchaus günstig ist. Auf Grund der intestinalen Irritation ist der Appetit im allgemeinen vermindert, was zusätzlich zu einer therapeutisch erwünschten Reduktion des Körpergewichts beiträgt.

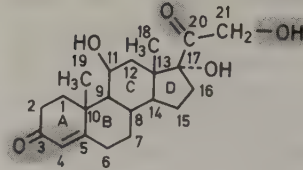
Indikationen. Diabetiker, die auf Sulfonylharnstoffverbindungen ansprechen, sollen nicht Biguanidderivate erhalten, zumal die Häufigkeit der Nebenwirkungen (heftige gastrointestinale Störungen, besonders Nausea und Erbrechen) die Anwendung einschränkt oder sogar unmöglich macht. Ob die Substanzen außer der Senkung des Blutzuckers noch weitere günstige Einflüsse auf den Stoffwechsel haben, ist bisher unbekannt. Sie sollten nur in Ausnahmefällen zur Anwendung kommen. Die Tagesdosen von Buformin liegen bei 150 bis 300 mg per os.

Steroidhormone

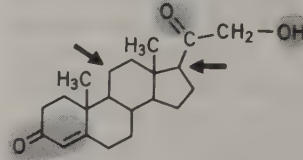
Die Hormone aus der Nebennierenrinde und den Gonaden bilden die Gruppe der *Steroidhormone*. Sie lassen sich auf das Cyclopentanoperhydrophenanthren-Gerüst zurückführen, das auch den Herzglykosidmolekülen zugrunde liegt. Während bei den letztgenannten die Ringverknüpfung in der sterischen Anordnung AB cis, BC trans, CD cis vorliegen muß, damit die Herzwirksamkeit vorhanden ist, sind die Ringe in den Steroidhormonen BC trans und CD trans verknüpft.

Die Steroidhormone lassen sich in vier funktionelle Gruppen einteilen. Jede dieser Gruppen hat bestimmte Struktureigentümlichkeiten im Molekül (s. Formeln):

Corticosteroide

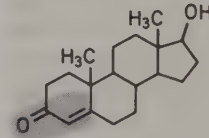


Hydrocortison
(Glucocorticoid)



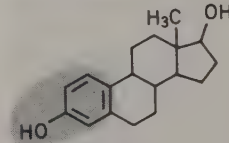
11-Desoxycorticosteron, Cortexon (Mineralocorticoid) Pfeile verweisen auf den Unterschied gegenüber den Glucocorticoiden

Androgen

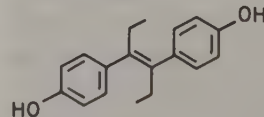


Testosteron

Östrogene

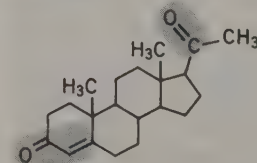


Östradiol-17β



Diäthylstilböstrol
(synthetisch!)

Gestagen



Progesteron
(Vergleiche Ähnlichkeit mit 11-Desoxycorticosteron)

a) *Corticosteroide*: Eine Doppelbindung im Ring A, die in Konjugation mit der Bindung des Carbonylsauerstoffatoms in C 3 steht, ferner eine Kohlenstoffseitenkette am Ring D (C 17), die in C 20 einen Carbonylsauerstoff und in C 21 eine Hydroxylgruppe trägt. Die Glucocorticoide besitzen mehr Hydroxylgruppen (z.B. in C 11 und C 17) als die Mineralocorticoide.

b) *Androgene*: Eine konjugierte Doppelbindung im Ring A und ein Carbonylsauerstoffatom an C 3. Das C 17 trägt nur eine OH-Gruppe. Von den Östrogenen sind die Androgene durch eine Methylgruppe in C 10 und größere Sättigung des Ringes A unterschieden.

c) *Östrogene*: Der Ring A ist aromatisch und trägt in C 3 eine phenolische OH-Gruppe, C 17 trägt eine OH-Gruppe und C 13 eine Methylgruppe. Die synthetischen Stilbenderivate mit östrogenen Wirkung simulieren diesen Aufbau weitgehend.

d) *Gestagene*: Wiederum eine mit der Bindung des Carbonylsauerstoffs an C 3 konjugierte Doppelbindung im Ring A, dazu eine Kohlenstoffkette an C 17, die in C 20 einen Carbonylsauerstoff trägt, dem aber im Gegensatz zu den Corticosteroiden keine OH-Gruppe in C 21 benachbart ist.

Nebennierenrinde

Aus der Nebennierenrinde läßt sich eine Reihe von „Corticosteroiden“ isolieren, die untereinander chemisch verwandt sind, aber verschiedene physiologische bzw. pharmakologische Wirkungen haben. Einige dieser Steroide besitzen östrogene oder androgene Eigenschaften; bei pathologischen Veränderungen der Rindenfunktion können größere Mengen von Androgenen oder Östrogenen abgegeben werden. Andererseits hat Progesteron gewisse corticosteroidartige Wirkungen. Nach ihrer physiologischen bzw. pharmakologischen Wirkung lassen sich die Corticosteroide in zwei Gruppen einteilen, die *Glucocorticoide* und die *Mineralocorticoide*. Die natürlich vorkommenden Glucocorticoide werden in der Zona fasciculata, die Mineralocorticoide in der Zona glomerulosa, die Androgene in der Zona reticularis gebildet.

Glucocorticoide

Diese Substanzen sind chemisch Abkömmlinge des Δ^4 -Pregnen und tragen wie das Progesteron in C 3 und C 20 eine Ketogruppe. Durch Einführung von Hydroxylgruppen in C 11, C 17 und C 21 entsteht Hydrocortison, das, jedenfalls beim Menschen, die wesentliche in das Nebennierenvenenblut abgegebene Substanz mit Glucocorticoidwirkungen darstellt. Wird im Hydrocortison die OH-Gruppe in C 11 zu einer Ketogruppe

oxydiert, so entsteht Cortison. Durch Einführen einer weiteren Doppelbindung im Ring A erhält man aus Hydrocortison Prednisolon und aus Cortison Prednison (Formeln S.181).

Alle bisher genannten Glucocorticoide haben auch Mineralocorticoidwirkungen, die durch Fluorierung in C 9 α -Stellung noch verstärkt werden können. Wird aber gleichzeitig hiermit in 16 α -Stellung eine Methylgruppe wie bei Dexamethason oder eine Hydroxylgruppe wie bei Triamcinolon eingeführt, so verschwindet die Mineralocorticoidwirkung bei erhaltener Glucocorticoidwirkung fast völlig.

Die Sekretion von Hydrocortison wird durch Corticotropin (ACTH) aus dem Hypophysenvorderlappen angeregt. Dabei handelt es sich um einen direkten Effekt, da diese Wirkung auch an isoliert durchströmten Nebennieren nachzuweisen ist. Neben der physiologischen Ruhesekretion spielt die Steigerung der Corticotropinausschüttung mit entsprechendem Anstieg der Hydrocortisonabgabe eine besondere Rolle bei physischen und psychischen Belastungen (*Stress-Situationen*). Unter normalen Bedingungen ist ein Anteil von ca. 95% der Glucocorticoide an Transcortin, ein α -Globulin, gebunden. Nur jeweils der freie Teil ist augenblicklich biologisch wirksam. Die Bindungskapazität liegt bei etwa 20 $\mu\text{g}\%$ und kann durch Gabe von Glucocorticoiden über-

schritten werden. Das nicht an Transcortin gebundene Hydrocortison wird schnell abgebaut, die Halbwertszeit dieses Prozesses beträgt bei Gesunden 80 bis 150 Minuten.

Pharmakologische Wirkung des Hydrocortison (Cortisol)

Hydrocortison ist ein lebenswichtiges Hormon. Sein völliges Fehlen infolge Krankheit oder nach Nebennierenentfernung führt in einigen Tagen zum Tode. Um die unter dem Bilde der Addisonischen Erkrankung auftretenden Ausfallserscheinungen zum Verschwinden zu bringen, muß Hydrocortison oder eine ähnlich wirkende Substanz zugeführt werden. Bei einer derartigen Substitutionstherapie beseitigt Hydrocortison allein oder in Kombination mit einem Mineralocorticoid alle bei der Addisonischen Erkrankung auftretenden Erscheinungen. Über diese Therapie hinaus haben die Glucocorticoide spezielle pharmakodynamische Wirkungen, die therapeutisch ausgenutzt werden können.

Zufuhr von Hydrocortison hemmt die Glucoseverwertung der peripheren Gewebe und erhöht die Gluconeogenese aus Aminosäuren. Dadurch kommt es zu einem verminderten Aufbau von Eiweiß und in der Bilanz zu einer Verminderung des Eiweißbestandes des Körpers: „eiweißkatabole Wirkung“, infolgedessen ist auch das Körperwachstum vermindert. Auf Grund der vermehrten Zuckerneubildung steigt der Blutzuckerspiegel (eventuell Glukosurie) und die Glykogenbildung in der Leber. Diese Veränderungen des Kohlenhydratstoffwechsels entsprechen teilweise denen eines Insulinmangels. Es ist deshalb verständlich, daß ein experimentell erzeugter Diabetes mellitus durch Nebennierenentfernung gebessert wird. Die Störung des Fettstoffwechsels, bei der Ansatz und Verteilung des Körperfettes abnorm sind (Vollmondgesicht, Stiernacken), ist in ihrem Mechanismus bisher nicht geklärt.

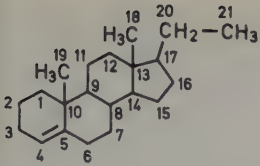
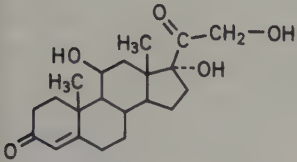
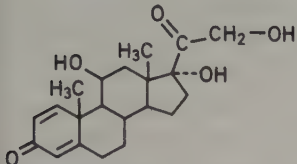
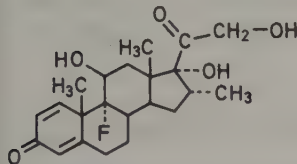
Der Elektrolyt- und Wasserhaushalt wird durch Hydrocortison weniger als durch die Mineralocorticoide beeinflusst, aber bei längerer Zufuhr kann diese Nebenwirkung doch störend oder gefährlich werden: durch Natriumretention und gesteigerte Kaliumausscheidung kann sich eine hypokaliämische Alkalose entwickeln. Gleichzeitig mit den Natrium-Ionen wird Wasser retiniert.

Der zugrunde liegende Wirkungsmechanismus im Elektrolythaushalt ist derselbe wie bei den Mineralocorticoiden. Die Glucocorticoide fördern die renale Calcium-Ausscheidung und reduzieren die enterale Resorption. Diese läßt sich akut zur Therapie der Hypercalciämie ausnutzen. Über die chronische Auswirkung s. unter Nebenwirkung.

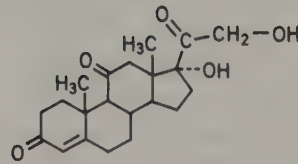
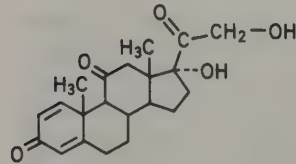
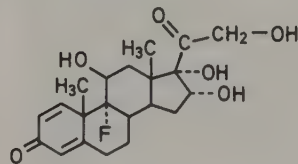
Hydrocortison hemmt die Tätigkeit des lymphatischen Gewebes. Infolgedessen kommt es zu Lymphopenie und Verkleinerung der Lymphknoten. Auch der für die Bildung der spezifischen individuellen Eiweißkörper wichtige Thymus wird bei längerer Zufuhr atrophisch. Antikörperbildung und Antigen-Antikörper-Reaktionen werden nach hohen Dosen ebenfalls reduziert. Ferner werden durch Hydrocortison das Wachstum und alle Reaktionen des mesenchymalen Systems gehemmt. Die bei Entzündungen ablaufende Freisetzung von zytotoxischen Enzymen aus den Lysosomen wird verhindert. Bei der antiphlogistischen und der antirheumatischen Wirkung mag die gleichzeitig beobachtete Erhöhung der fibrinolytischen Aktivität und Verminderung des Plasmafibrinogens eine Rolle spielen. Für die Pharmakotherapie handelt es sich dabei um die antiphlogistischen, antiallergischen und antirheumatischen Wirkungen des Hydrocortison bzw. der Glucocorticoide. Bei dieser Wirkung spielt die Hemmung der Prostaglandin-Synthese eine Rolle. Bemerkenswert ist die Hemmung der Biosynthese saurer Mucopolysaccharide, die durch eine verminderte Aufnahme von S^{35} in die Gewebe gemessen werden kann.

Nebenwirkungen von Glucocorticoiden

Die Hemmung der mesenchymalen Reaktionen durch Glucocorticoide verschlimmert manchen Krankheitsablauf. Die Granulations- und Narbenbildung kann wesentlich verzögert sein. Geschwüre im Magen-Darm-Kanal können aktiviert werden oder auch entstehen, zumal die Säureproduktion des Magens meistens erhöht ist. Infektionen breiten sich leichter aus oder werden erst klinisch manifest (Tuberkulose!). Pankreasnekrosen sind beschrieben worden. Bei längerer Zufuhr können folgende dem Cushing-Syndrom ähnliche Symptome auftreten: Appetit- und Gewichtszunahme, abnorme Fettverteilung, Hypertriglyceridämie, Vollmondgesicht, Stiernack-

 Δ^4 -PregnenHydrocortison, Cortisol
 Δ^4 -Pregnen-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-dionPrednisolon
 $\Delta^{1,4}$ -Pregnadien-11 β , 17 α , 21-triol-3,20-dionDexamethason
9 α -Fluor-16 α -methyl-prednisolon

(In den Formeln ist die räumliche Stellung α mit gestrichelten, die β -Stellung mit durchgezogenen Bindungen symbolisiert)

Cortison
 Δ^4 -Pregnen-17 α , 21-diol-3,11,20-trionPrednison
 $\Delta^{1,4}$ -Pregnadien-17 α , 21-diol-3,11,20-trionTriamcinolon
9 α -Fluor-16 α -hydroxyprednisolon

ken, Natrium- und Wasserretention, eventuell mit Ödemen und Blutdrucksteigerung, Glucosurie, Glaukom, Linsentrübung, Hypokaliämie, Hypertrichosis bei Verminderung des Kopfhaares, Akne, Hautpigmentierung, Striae, Hautblutungen, Thrombophlebitis, ferner negative Stickstoffbilanz, Calciumverluste über Darm und Nieren mit begleitender Osteoporose, die Spontanfrakturen zur Folge haben kann. Die fluorierten Steroide können zu morphologisch erfassbaren Veränderungen im Skelettmuskel und entsprechender Muskelschwäche führen. Bei der Glucocorticoidtherapie ist die Stimmungslage meistens erhöht, oder es kommt zu Euphorie, die mitunter zu Gewohnheitsbildung und Sucht führen kann. Auch sind Psychosen und bei Kindern Krampfanfälle beschrieben worden.

Glucocorticoide hemmen die *Sekretion von corticotropem Hormon*. Infolgedessen atrophiert die Nebennierenrinde des Kranken. Bei plötzlichem Absetzen der Glucocorticoidzufuhr können bedrohliche Schockzustände auftreten, wenn der Patient einem „Stress“ ausgesetzt ist. Um dies zu vermeiden, sollten Glucocorticoide schrittweise abgesetzt werden. Die Rindenatrophie geht nach Absetzen der Glucocorticoidzufuhr nämlich in einigen Tagen bis Wochen wieder zurück. Zur Frage der Verhinderung der Rindenatrophie durch Corticotropin-Injektionen s. S. 166. Dagegen beeinträchtigt die Verabreichung der gesamten Tagesdosis von 20 bis sogar 50 mg Prednison in den frühen Morgenstunden nicht den zirkadianen Rhythmus der Corticotropin- und Cortisolsekretion.

Wirkungsunterschiede verschiedener Glucocorticoide

Ein Vergleich der Wirkungen von Hydrocortison mit denen der verwandten Stoffe ergab bei qualitativ gleicher „antiphlogistischer“ Wirkung folgende Unterschiede: Das heute kaum noch gebrauchte Cortison ist ca. 20% weniger wirksam, Prednison und Prednisolon sind 4mal, Triamcinolon 5mal und Dexamethason ca. 25mal so wirksam. Dies gilt auch für die antiallergische Wirkung, für die negative Beeinflussung der Stickstoff- und Calciumbilanz, die Störung des Kohlenhydratstoffwechsels und für die Erzeugung der Nebennierenrindenatrophie. Die Natriumretention und Kaliumausschwemmung sind nach Prednison und Prednisolon zwar geringer als bei Hydrocortison, aber besonders bei längerer Zufuhr doch noch beachtlich. Nach Triamcinolon und Dexamethason wird der Natrium- und Kaliumstoffwechsel meist nur wenig beeinflusst. Deshalb sind diese Substanzen zur Behandlung einer Nebenniereninsuffizienz nicht geeignet, bzw. die gleichzeitige Zufuhr eines Mineralocorticoids wäre notwendig. Sie sind andererseits dann vorzuziehen, wenn die antiphlogistische Wirkung gewünscht wird und eine Natrium- und Wasserretention schädlich sein könnte. Beide Substanzen erzeugen unter Umständen eine zunehmende Muskelschwäche bei normalem Kalium-Blut-Spiegel. Dies ist ein beunruhigendes Symptom, das vielleicht auf einer Schädigung der Muskelfasern beruht. Dexamethason wirkt wenig, Triamcinolon gar nicht euphorisierend. Letzteres vermindert im Gegensatz zu den anderen Glucocorticoiden den Appetit.

Indikationen der Glucocorticoide

Die *pharmakodynamischen* Wirkungen der Glucocorticoide werden bei Nebennierengesunden gegen verschiedene allergische und rheumatische Erkrankungen und gegen andere im mesenchymalen Gewebe ablaufende Prozesse ausgenutzt. In allen Fällen ist die Therapie nur *symptomatisch*, kann aber trotzdem den Zustand des Kranken oft entscheidend verbessern. Diese Art von Behandlung ist bei folgenden Erkrankungen indiziert: akutes rheumatisches Fieber, primär chronische Polyarthritiden und andere rheumatische Erkrankungen, Iritis, Kollagenkrankheiten, akute Gicht-

anfälle, heftige allergische Reaktionen, wie zum Beispiel schweres Asthma bronchiale, insbesondere Status asthmaticus, nichttoxische Agranulozytose, ferner Anaphylaxie und hyperergische Reaktionen im Verlaufe von Infektionskrankheiten, aber nur bei gleichzeitiger ausreichender antibakterieller Therapie. Weitere Indikationen sind nephrotisches Syndrom, lymphatische Leukämie, chronisch aggressive Hepatitis und schwere Schockzustände durch Unfall sowie Langzeitbehandlung chronisch obstruktiver Bronchitis. Zur Behandlung und Prophylaxe eines Hirnödems durch Trauma bzw. vor Hirnoperationen wird Dexamethason wegen seiner geringen Mineralocorticoid-Wirkung vorgezogen. Bei Dermatosen und entzündlichen und allergischen Erkrankungen des äußeren Auges genügt häufig die lokale Applikation von Glucocorticoiden, ebenso wie bei der Colitis mucosa und Asthma bronchiale.

Beim Vorliegen einer Nebenniereninsuffizienz (Morbus Addison) ist die Zufuhr von Hydrocortison eine echte *Substitutionstherapie*, die zur Symptombefreiung führen sollte. Um die Produktion androgen wirkender Nebennierenrindenhormone beim Adrenogenitalsyndrom zu hemmen, kann eine Therapie mit Glucocorticoiden versucht werden.

Kontraindikationen der Glucocorticoide

Eine längere Behandlung kann unter anderem bei Hypertonie, Herzinsuffizienz, chronischer Nephritis, Diabetes mellitus, Myasthenia gravis, Ulzerationen im Magen-Darm-Kanal, bei thromboembolischen Prozessen, bei bakteriellen Infektionen ohne gleichzeitige wirksame antibakterielle Behandlung und bei Herpes corneae gefährlich werden.

Dosierung der Glucocorticoide

Da diese Substanzen per os gut wirksam sind, wird dieser Zufuhrweg meistens gewählt. Empfehlenswert ist Prednison¹ oder Prednisolon², täglich per os beginnend mit 30 mg, später 5–20 mg; Erhaltungsdosen bei monatelanger Zufuhr 5–8 mg/die. Zur Vermeidung der Nebennierenrinden-Atrophie sollten die Tagesdosen bei

¹ Decortin®, Hostacortin®, Ultracorten®

² Decortin H®, Deltacortril®, Hostacortin H®, Ultracorten H®

chronischer Zufuhr morgens zwischen 6⁰⁰ und 8⁰⁰ Uhr gegeben werden. Nur bei akutbedrohlichen Zuständen, die hohe Dosen erfordern, ist die Tagesdosis wegen des schnellen Abbaus im Organismus auf 3 bis 4 Einzeldosen zu verteilen. 6-Methyl-prednisolon¹ wird etwas niedriger als Prednisolon dosiert. Die Dosen von Dexamethason² liegen 6- bis 7mal niedriger als von Prednison; Triamcinolon³ ist etwas niedriger zu dosieren als Prednison. Bei bedrohlichen Zuständen ist die intravenöse Zufuhr notwendig, zum Beispiel Infusion von Hydrocortison⁴ 10 bis 12 mg/Stunde 8 Stunden lang oder um 2,5 mg/Stunde Prednisolon-Natriumsuccinat⁵. Zur lokalen Injektion sind Kristallsuspensionen von Hydrocortison oder Prednisolon geeignet; zur lokalen Behandlung von Hauterkrankungen werden dieselben Substanzen mit und ohne antibakterielle Zusätze in Form von Salben benutzt.

Mineralocorticoide

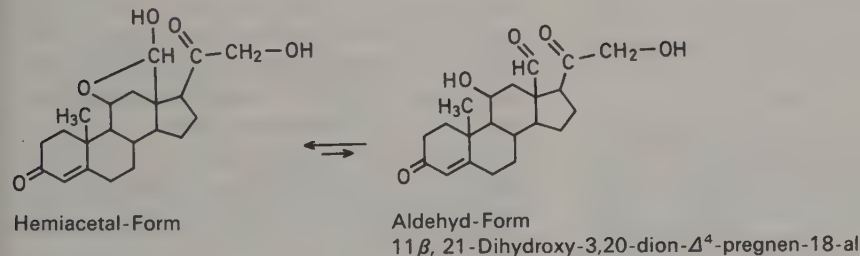
Aldosteron ist das Hormon der Nebennierenrinde, dessen Sekretion unter extremen Bedingungen zwar auch von Corticotropin abhängig ist, unter physiologischen Bedingungen aber durch Änderungen des Volumens und des ionalen Gehaltes des Extrazellulärraums beeinflusst wird. Die Wirkung von Angiotensin auf die Al-

von Kalium, über die Hemmung dieser Wirkung s. S. 82. Infolge der Natriumretention muß auch Wasser retiniert werden. Eine gewisse glucocorticoidähnliche Wirkung auf den Kohlenhydratstoffwechsel ist zu beobachten (Sauerstoffatom an C11?), dagegen fehlen Effekte auf die mesenchymalen Reaktionen völlig.

Cortexon (11,-Desoxycorticosteron) ist schon synthetisch hergestellt worden, bevor die übrigen Nebennierensteroiden bekannt waren. Es wirkt im wesentlichen wie Aldosteron. Allerdings sind für gleichstarke Effekte höhere Dosen von Cortexon notwendig. Bei gleichzeitiger Kochsalzgabe führt Cortexon in größeren Dosen zu Hypertension und Ödemen (eventuell mit Nekrosen in der Herz- und Skelettmuskulatur). Im Tierexperiment wird diese hypertensive Wirkung ausgenutzt, um zur Testung blutdrucksenkender Pharmaka ein geeignetes Modell zu haben.

Zur Behandlung der Nebenniereninsuffizienz sind beim Menschen Mineralocorticoide allein nicht ausreichend. Allenfalls können in leichten Fällen Störungen des Mineralstoffwechsels beseitigt werden. Die Grundlage der Therapie müssen immer Glucocorticoide bilden, Mineralocorticoide mögen ergänzend hinzugefügt werden¹. Da sie vom Gastrointestinaltrakt schlecht resorbiert werden, müssen sie injiziert werden. Cortexon kann auch perlingual gegeben werden². Die Dosen liegen meist bei 10 bis 20 mg pro die, später bei 2 bis 5 mg am Tage. Da Aldosteron³ bei experimentellem Schock die Ansprechbarkeit der Gefäße auf pressorische Pharmaka verbessert, könnte auch beim Menschen ein entsprechender Versuch gerechtfertigt sein.

Aldosteron



dosteronsekretion wird auf S. 76 erwähnt. Aldosteron steigert die Rückresorption von Natrium im distalen Tubulus der Niere durch eine Förderung des Kationenaustausches. Es erhöht gleichzeitig die Ausscheidung

In der Nebennierenrinde wird als letzter Syntheseschritt eine Hydroxylgruppe am Kohlenstoffatom 11 eingeführt, dadurch entstehen vor allem Cortisol und Aldosteron. Dieser Schritt wird von dem Ferment 11β-Hydroxylase aktiviert. Durch einige Substanzen kann dieses Enzym selektiv gehemmt werden. Besonders

¹ Medrol, Urbason®

² Decadron®, Fortecortin®

³ Delphicort®, Volon®

⁴ Hydrocortin Hoechst® zur Infusion

⁵ Solu-Decortin® H®

¹ als Depotpräparat: Cortiron-Depot®, ein Cortexonönanthrat

² als Corteniletten®

³ Aldocorten®

wirksam ist Metyrapon¹, das beim Menschen die Entstehung von 11-Hydroxysteroiden verhindert. Es kann prinzipiell beim Hyperaldosteronismus angewendet

¹ Metopiron® (1-Oxo-1-pyridino-[3']-2-methyl-2-pyridino-[3']-propan.

werden. Die gleichzeitig dabei auftretenden Mangelerscheinungen müssen durch Glucocorticoidzufuhr ausgeglichen werden. In der praktischen Therapie ist diese Behandlung durch die Einführung der Aldosteronantagonisten (s. S. 82) meistens überflüssig geworden.

Gonaden

Androgene

Männliche Sexualhormone

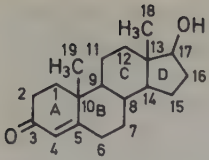
Testosteron ist das von den Leydigischen Zwischenzellen gebildete Hormon des Hodens. Die Produktion wird von dem die interstitiellen Zellen stimulierenden (luteinisierenden) Hormon des Hypophysenvorderlappens angeregt. Manche dem Testosteron (Δ^4 -Androsten-17 β -ol-3-on) chemisch verwandte Substanzen haben eine mehr oder weniger testosteronähnliche Wirkung. Diese Stoffe werden mit Testosteron zusammen zur Gruppe der Androgene gerechnet. Testosteron wird in der Leber inaktiviert, es ist per os unwirksam.

Das im Harn auftretende Androsteron entsteht im Stoffwechsel aus Testosteron. Es ist ein 17-Ketosteroid mit nur schwacher androgener Wirkung. Die übrigen 17-Ketosteroide des Harns stammen beim Mann wie bei der Frau aus Nebennierenrindensteroiden.

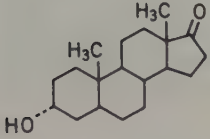
Testosteron stimuliert die Entwicklung der sekundären männlichen Geschlechtsmerkmale. Die nach der Kastration auftretenden Ausfallserscheinungen werden bei ausreichender Substitution völlig beseitigt. Auch das psychische Verhalten wird entsprechend verändert. Im weiblichen Organismus kann Testosteron eine Virilisierung (Hirsutismus, Klitoriswachstum, tiefe Stimme, Acne vulgaris usw.) erzeugen, die mit Persönlichkeitsänderungen einhergehen kann. Oft wird eine Vermehrung der Libido berichtet. Diese Veränderungen sind dosisabhängig. In Tierversuchen ist es gelungen, durch topische Applikation kleinster Mengen von Testosteron in bestimmte Hirnabschnitte Aggressivität oder Kopulationsverhalten auszulösen.

Nach Testosteronzufuhr zeigt sich eine Vermehrung der Masse der Skelettmuskeln, die mit einer positiven Bilanz für Stickstoff, Kalium, Calcium Phosphat, Sulfat und Chlorid einhergeht. Der Mechanismus dieses vermehrten Eiweißansatzes („anabolen Effektes“) ist unbekannt. Androgene fördern wie Östrogene das Skelettwachstum des wachsenden Organismus, führen aber dann zu einem Verschuß der Epiphysen, so daß die sonst zu erwartende Körperlänge zwar schneller erreicht, aber nicht überschritten wird. Bei erhöhtem Androgenspiegel kann es infolge vorzeitigen Schlusses der Epiphysen auch zu vorzeitigem Wachstumsstillstand kommen (z. B. adrenogenitales Syndrom).

Durch große Dosen von Testosteron und anderen Androgenen wird über einen primär hypothalamischen Angriffspunkt die Bildung und Sekretion von Gonadotropin der Adenohypophyse gehemmt, dadurch wird dann die Spermatogenese gedrosselt. Es kann zur Rückbildung der Hoden kommen. Diese Erscheinungen bilden sich nach Absetzen der Androgene zurück. Falls primär eine herabgesetzte Spermatogenese besteht, kann diese nach Beendigung einer vorübergehenden Testosteronzufuhr verstärkt in Gang kommen („rebound“-Effekt). Da die Bremsung der Gonadotropinsekretion geschlechtsunspezifisch ist, läßt sich der entsprechende Effekt auch am weiblichen Organismus beobachten. Die Östrogenproduktion wird gehemmt, die Ovulation unterdrückt, der Zyklus unterbrochen, und die oben erwähnte Virilisierung tritt auf. Bei gewissen Fällen von Mammakarzinom (Näheres s. „Zytostatika“, S. 237) wirken die Androgene günstig; dabei ist die Bremsung der Hypophysensekretion wohl ebenfalls das wesentliche Moment.

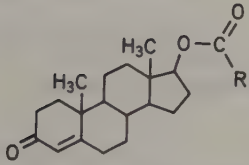


Testosteron
 Δ^4 -Androsten-17 β -ol-3-on

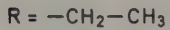


Androsteron, Androstan-3 α -ol-17-on
 Ausscheidungsprodukt im Harn

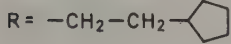
Depot-Präparate



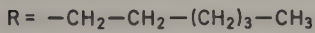
Testosteron-ester



Testosteronpropionat¹



Testosteroncyclopentylpropionat²



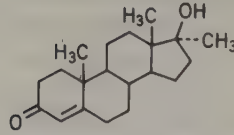
Testosteronönanthat³
 Testosteronheptanoat

Die *androgene Wirksamkeit* einer Substanz läßt sich an der Vergrößerung des Kapaunenkamms oder am Wachstum von Prostata und Samenblasen unreifer Ratten bestimmen. Hier ist wie bei allen anderen biologischen Auswertungen stets an demselben Tiermaterial gleichzeitig eine Standardsubstanz zum Wirkungsvergleich heranzuziehen. Bei chemisch reinen, bekannten Substanzen sind biologische Auswertungen überflüssig.

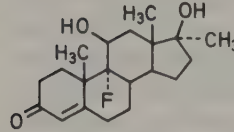
Testosteronderivate sind hergestellt worden, 1. um die Wirkungsdauer (etwa 1 Tag) des Testosteron zu verlängern, 2. um die orale Zufuhr zu ermöglichen und 3. um den anabolen Effekt bei möglichst weitgehender Verminderung der virilisierenden Wirkung auszunutzen.

Die *Wirkungsdauer* wird durch Veresterung der C17-Hydroxylgruppe verlängert. Testosteronpropionat¹ ist einige Tage, Testosteroncyclopentylpropionat² oder Testosteronönanthat³ sind für einige Wochen wirksam. In diesen Fällen wird die Resorption der Substanzen von der intramuskulären Injektionsstelle verzögert.

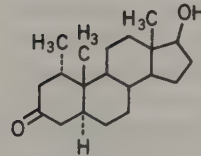
per os wirksame Präparate



Methyltestosteron⁴
 17 α -Methyl- Δ^4 -androsten-17 β -ol-3-on



Fluoxymesteron⁵
 9 α -Fluor-17 α -methyl- Δ^4 -androsten-11 β , 17 β -diol-3-on



Mesterolon⁶
 1 α -Methyl-5 α -androstan-17 β -ol-3-on

Die *orale Wirksamkeit* von Androgenen läßt sich durch zusätzliche Methylierung herbeiführen. Dies gilt zum Beispiel für Methyltestosteron⁴, das allerdings zur Verbesserung der Resorption zweckmäßig perlingual bzw. bukkal verabreicht wird. Fluoxymesteron⁵ ist gut per os und stärker wirksam als Methyltestosteron. Mesterolon⁶ hemmt im Gegensatz zu anderen Androgenen nicht die Ausschüttung von Gonadotropinen; die Hodenfunktion wird deshalb nicht gebremst.

² Depovirin®

⁶ Proviron®

³ Testoviron-Depot®

⁴ Perandren-Linguetten®, Testoviron-Tabletten®

⁵ Ultandren®

¹ Perandren®, Testosid®

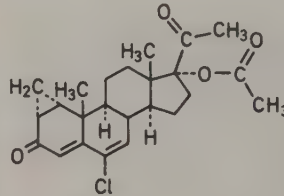
Indikationen. Bei jedem Mangel an Androgen ist die Substitutionstherapie erfolgreich. Bei primärem *Hypogonadismus* ist ununterbrochen ein Testosteronester mit langer Wirkungsdauer intramuskulär zu injizieren (z. B. Testosteronönanth 0,25 g im Abstand von 3 bis 4 Wochen oder Testosteroncaprinoylacetat 0,3 g im Abstand von 6 bis 8 Wochen). In vielen Fällen ist eine Zufuhr von 2 bis 4 bis 8mal täglich 5 mg Methyltestosteron perlingual oder Fluoxymesteron täglich 2 bis 5 mg per os ausreichend wirksam. Bei sekundärem Hypogonadismus und auch bei Oligospermie sind Behandlungspausen einzulegen, um einen evtl. „rebound“-Effekt des Zwischenhirn-hypophysensystems abzuwarten. Wenn *Impotenz* nicht auf einem Mangel an Hormon, sondern auf einer psychischen Störung beruht, ist die Zufuhr von Androgenen unwirksam. Bei Frauen wird nach Androgenen eine *Steigerung der Libido* beobachtet, zum Beispiel nach täglich 5 bis 10 mg Methyltestosteron perlingual. Androgene hemmen manchmal das Wachstum von *Mammakarzinom* für einige Zeit. Periphere *Durchblutungsstörungen* werden mitunter durch Androgene günstig beeinflusst, Beschwerden im ersten Stadium der Prostatahyperplasie werden nur subjektiv gebessert.

Nebenwirkungen. Als Nebenwirkungen imponieren häufig die Symptome, die soeben als echte Hormonwirkungen geschildert wurden, wie zum Beispiel Virilisierungserscheinungen bei der Frau, Persönlichkeitsänderungen bei Kindern, Funktionsstörungen des Hypophysenvorderlappens, die zu einer Hemmung der Funktion und Atrophie der männlichen und weiblichen Keimdrüsen führen können. Ein bestehendes Prostatakarzinom kann durch Androgenzufuhr im Wachstum angeregt werden. Mit Retention von Natrium und dem Auftreten von Ödemen ist zu rechnen. Nach oraler Zufuhr von Androgenen, die an dem Kohlenstoffatom 17 alkyliert sind, kann es gelegentlich bei hoher Dosierung zu cholestatischem Ikterus kommen. Dies gilt zum Beispiel für Methyltestosteron, Fluoxymesteron und vor allem für die anabolen Substanzen.

Antiandrogene

Cyproteron ist ein Steroid mit gewissen gestagenen, aber vor allem antiandrogenen Eigenschaften. Die Substanz wirkt in der Peripherie; Verän-

derung der Behaarung, Hemmung der Talgdrüsen und androgenabhängige Geschlechtsdrüsen-Sekretion, sowie Hemmung der Spermatogenese. Cyproteron blockiert ferner im Hypothalamus die Androgen-sensiblen Rezeptoren, als deren Folge die Libido und sexuelle Reaktion gehemmt werden. Bei sexuellen Deviationen und Perversionen, besonders auch bei Triebverbrechern wurden Erfolge erzielt. Auch Knaben und Mädchen mit *Pubertas praecox* wurden günstig beeinflusst. Die Tagesdosen sind meist 100 mg. Die Effekte sind anscheinend voll reversibel.



Cyproteron¹

6-Chlor-3,20-dioxo-1 α ,2 α -metylen-pregnandien-(4,6)-yl-(17 α)-acetat

Anabole Substanzen, Anabolika

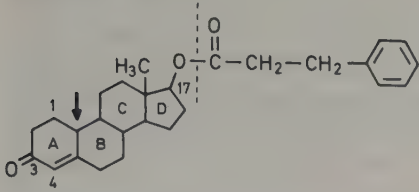
Das Verhältnis zwischen virilisierender und anaboler Wirkung kann zugunsten des Stoffwechselleffektes verschoben werden, wenn im Molekül die für Testosteron typische Konfiguration des Ringes A (Δ^4 , 3-on, 10-methyl) verändert wird. Bei den Formeln für die Anabolika sind diese Abweichungen jeweils mit einem Pfeil markiert. Die virilisierende Wirkung dieser Substanzen ist so weit vermindert, daß sie bei therapeutischen Dosen nicht oder nur wenig in Erscheinung tritt. Nach größeren Dosen ist sie allerdings auch hier nicht zu vermeiden.

Indikationen. Bei relativem oder absolutem Eiweißmangel sind diese Stoffe nur indiziert, wenn die Diät allein nicht zum Erfolg führt. Es ist stets daran zu denken, daß der anabole Effekt nur so lange währt, wie die Substanzen gegeben werden. Einzelne Indikationen sind *Anorexia nervosa*, *iatrogener Hypercorticismus*, kachektische Zustände bei chronischen Infektionskrankheiten und Tumoren, Osteoporose, Röntgenkater, schlecht heilende Knochenbrüche. Ohne ärztliche Indikation werden Anabolika von männlichen und weiblichen Kraftsportlern zur Vermehrung der Muskelmasse benutzt.

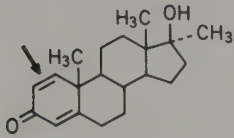
¹ Androcür®

Anabolika

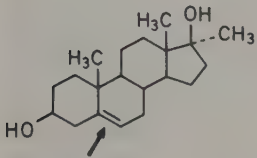
(Pfeile weisen auf die Unterschiede gegenüber den Androgenen hin)



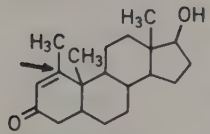
Nortestosteron-(phenylpropionat)¹, 19-Nor- Δ^4 -androst-17 β -ol-3-on-ester der Phenylpropionsäure



Methandrostenolon²
17 α -Methyl-17 β -ol-3-on-androsta- $\Delta^{1,4}$ -dien



Methandriol³
17 α -Methyl- Δ^5 -androst-3 β , 17 β -diol



Methenolon⁴
1-Methyl- Δ^1 -androst-17 β -ol-3-on

Nebenwirkungen. Sie entsprechen denen anderer Androgene von 17-alkylierten Verbindungen. Bei Frauen können Stimmveränderungen auftreten, die unter Umständen irreversibel sind. Nach oraler Applikation können selten cholestatische Hepatose und Änderungen der Leberfunktion beobachtet werden. Bei Kindern sind während langdauernder Zufuhr Verzögerungen des Knochenwachstums und vorzeitiger Verschluss der Epiphyse vorgekommen. Die Anabolika sind bei

Prostatakarzinom und wegen der möglichen Virilisierung der Frucht während der Gravidität *kontraindiziert*.

Weibliche Sexualhormone

Von den Ovarien werden unter der Einwirkung von Gonadotropinen des Hypophysenvorderlappens zwei in verschiedener Weise wirksame Substanzen produziert: Östradiol und Progesteron. Östradiol wird unter dem Einfluß des interstitiellen Zellen vermehrenden (luteinisierenden) Hormons wahrscheinlich von den Theka-interna-Zellen des Ovarium sezerniert. Progesteron wird vom Corpus luteum gleichfalls unter dem Einfluß des luteinisierenden Hormons abgegeben bzw. in der Plazenta gebildet. Östradiol und pharmakologisch ähnlich wirkende Substanzen werden *Östrogene*, Progesteron und entsprechend wirkende Stoffe *Gestagene* (oder Progestagene) genannt.

Östrogene

Östradiol bewirkt die für das *weibliche Geschlecht charakteristische körperliche* Entwicklung und die *psychische* Verhaltensweise. Das *Wachstum der Uterusmuskulatur* wird angeregt. Das Endometrium entwickelt sich zur *Proliferationsphase des Zyklus*. Gleichzeitig laufen charakteristische Veränderungen im Zervixschleim und im Vaginal-epithel ab. *Die Entwicklung der Milchgänge der Mamma* wird gefördert. Wird nach einer etwa 2 Wochen langen Östradiolbehandlung bei einer amenorrhoeischen, nichtschwangeren Frau die Zufuhr des Östrogen plötzlich unterbrochen, so kommt es zu einer Entzugsblutung mit Abstoßung der proliferierten Schleimhaut. Fortgesetzte Zufuhr höherer Dosen von Östrogenen führt zu einer glandulär-zystischen Hyperplasie des Endometrium. *Östrogene hemmen in hohen Dosen über einen primär hypothalamischen Angriffspunkt die Sekretion der Gonadotropine des Vorderlappens* (s. auch die Wirkung des Antiöstrogen Clomiphen S.189). Infolgedessen atrophieren die *Ovarien*; Follikelbildung und Ovulation werden unterdrückt. Der Vorgang ist, falls die Behandlung nicht zu lange dauert, reversibel. Östradiol-Implantate im ventromedialen präammillaren Hypothalamus von Kaninchen rufen trotz Hem-

¹ Durabolin®

³ Notandron®

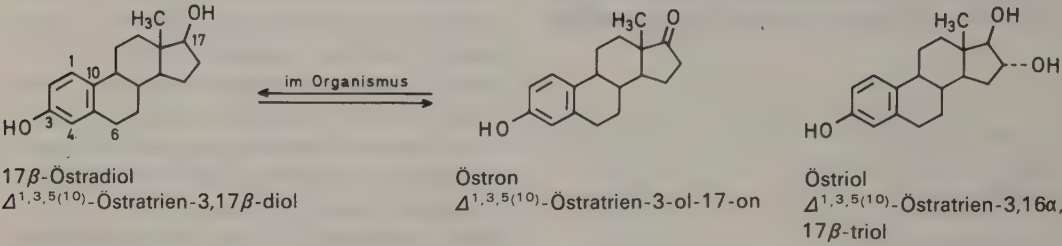
² Dianabol®

⁴ Primobolan®

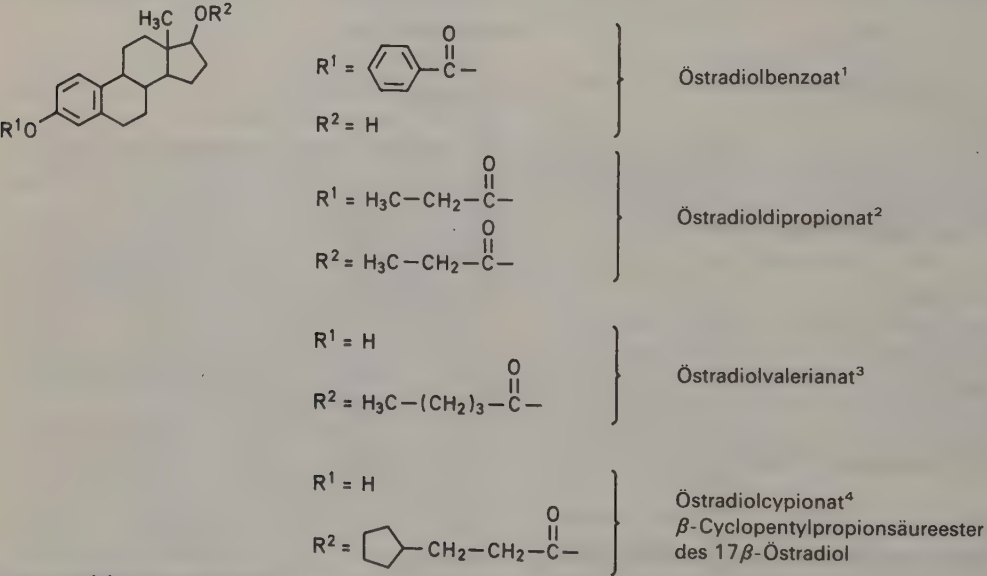
mung der Ovarialfunktion Brunstverhalten hervor. Das Steroid hat eine direkte zentrale Wirkung, entsprechende Befunde sind auch mit Androgenen erhoben worden (s. S.184).

Die bei kastrierten oder unreifen weiblichen Ratten oder Mäusen durch Östradiol und andere Östrogene bewirkte Verhornung der Vaginalepithelzellen kann als Grundlage zur *biologischen Auswertung* von Östrogenen benutzt werden.

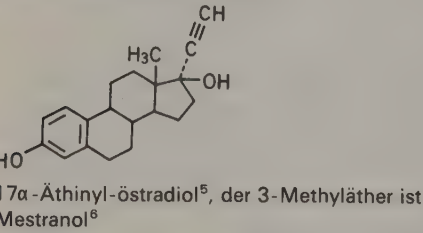
Östradiol wird im Körper vorwiegend in der Leber *inaktiviert*. Es ist deshalb per os kaum wirksam. Umwandlungsprodukte werden im Harn ausgeschieden. Diese Metabolite sind vor allem Östron und Östriol. Bei Leberschädigung werden unter Umständen größere Mengen von Östradiol im Harn gefunden als bei Normalen. Der Abbau von Östradiol erfolgt schneller, wenn in der Leber durch Medikamente oder Biocide eine Enzymin-



Depot-Präparate



per os wirksames Präparat



¹ Progynon B olcosum®
² Ovocyclin®
³ Progynon-Depot®

⁴ Depofemin®
⁵ Progynon C oder M®

⁶ Delpregnin®, ferner ist Mestranol in einigen oralen Kontrazeptiva enthalten

duktion erfolgt ist. Ein Teil der Östrogene erscheint nach Koppelung an Glucuron- oder Schwefelsäure im Harn. Die *östrogene Wirkung* von Östron und Östriol ist nur gering. Östriol hat keine Wirkung auf das Endometrium, aber einen östradiolähnlichen Effekt auf Zervix und Vaginalschleimhaut, möglicherweise, weil diese schon auf schwächer wirkende Östrogene ansprechen.

Eine größere Zahl von Steroiden mit östrogener Wirkung wurde hergestellt, um 1. die nur kurze *Wirkungsdauer* des Östradiol zu verlängern und 2. *oral wirksame Substanzen* zu gewinnen. Verschiedene *Östradiolester* zeigen nach intramuskulärer Injektion infolge langsamerer Resorption und wohl auch langsameren Abbaus eine Wirkungsdauer von einigen Tagen, wie zum Beispiel Östradiolbenzoat¹ und Östradioldipropionat². Eine Wirkungsdauer von ca. 3 Wochen haben Östradiol-n-valerianat³ und Östradiolcyclopentylpropionat⁴. Qualitativ wirken alle diese Substanzen gleich. Äthinylöstradiol⁵ ist sehr resistent gegen Inaktivierung in Magen-Darm-Kanal und Leber. Es ist deshalb per os und in sehr kleinen Dosen gut wirksam. Ein Gemisch von aus Pferdeharn gewonnenen Östrogensulfaten⁶ hat auch nach oraler Zufuhr einen milden Östrogen-Effekt.

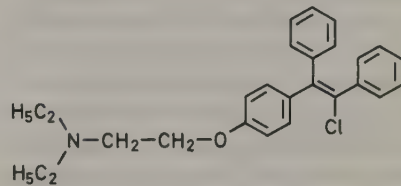
Stilbenderivate mit östrogener Wirkung

Seit längerer Zeit sind Substanzen mit östrogener Wirkung bekannt, die nicht zu den Steroiden gehören, sondern die als Grundgerüst Stilben oder andere nahe verwandte Substanzen aufweisen. *Diäthylstilböstrol*⁷ zeigt in jeder Beziehung dieselben östrogenen Effekte wie Östradiol. Quantitativ ist es in derselben Größenordnung wirksam wie Östradiol, aber der Wirkungsverlust nach oralen Gaben ist gering. Wegen der kurzen Wirkungsdauer wurde die Substanz früher als Preßling implantiert. Heute werden in Analogie zu den Östradiolestern meistens Derivate mit längerer Wirkungsdauer vorgezogen, zum Beispiel Diäthylstilböstroldipropionat⁸ oder Äther wie der Diäthylstilböstroldimethyläther. Verbin-

dungen ohne Doppelbindung zwischen den beiden zentralen Kohlenstoffatomen (Hexöstrol) oder auch mit 3 Kohlenstoffatomen zwischen den beiden Phenylresten (Benzöstrol) sind ebenfalls wirksam.

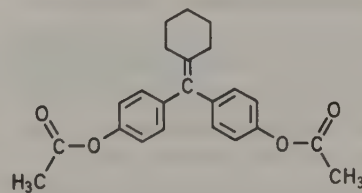
Stilbenanaloga mit antiöstrogener Wirkung

*Clomiphen*¹ ist chemisch den östrogenen Stilben-derivaten verwandt und zeigt im Tierversuch eine antiöstrogene Wirkung. Dieser „periphere“ Effekt wird aber beim Menschen überlagert von einer Anregung des Zwischenhirn-Hypophysenvorderlappen-Systems, die sich durch eine vermehrte Gonadotropin-Ausschüttung bemerkbar macht. Es handelt sich wahrscheinlich um eine Aufhebung der vorher vorhandenen Bremswirkung des natürlichen Östrogens, auch dieser Effekt wäre demnach durch die antiöstrogene Eigenschaft des Clomiphen zu erklären. Die Substanz wurde bereits in manchen Fällen mit Erfolg zur Anregung der Ovulation bei Sterilität verwendet.



Clomiphen

1-[p-(β-Diethylamino-äthoxy)-phenyl]-1,2-diphenyl-2-chloräthen (Vgl. mit der Stilböstrol-Formel S.178)



Cyclofenil

4,4'-(Cyclohexylen-methylen)-bis-phenylacetat

Antigestagene

Bei Verkürzung des Abstandes der beiden aromatischen Ringe des Stilben auf ein C-Atom entstehen Substanzen mit schwach östrogener Wir-

¹ Progynon B oleosum®

² Ovocyclin®

³ Progynon-Depot®

⁴ Depofemin®

⁵ Progynon C® bzw.

Progynon M®

⁶ Presomen®, Premarin®

⁷ Cyren A®, Oestromon®

⁸ Cyren B®

⁹ Depot-Cyren®,

Depot-Oestromon®

¹ Dyneric®

kung, die aber einen starken Antigestageneffekt besitzen. Eine derartige Substanz ist Cyclofenil¹. Es hemmt die Progesteronwirkung, vor allem aber die Progesteronsynthese im Ovar. Diese periphere Wirkung wird in analoger Weise wie bei Clomiphphen durch einen zentralen Effekt überlagert, der eine Ovulation auslöst.

Nebenwirkungen der Östrogene

Über die mit der östrogenen Wirkung direkt zusammenhängenden Nebenwirkungen wie Hyperplasie des Endometrium und Hemmung der Ovarialfunktion wurde bereits berichtet. Östrogenzufuhr führt in der Frühschwangerschaft zu Deziduanekrosen und Störungen der Nidation. Östrogene scheinen in den meisten Fällen die Entstehung einer Schwangerschaft zu verhindern, wenn sie am Tage nach der Insemination und an den folgenden 4 bis 5 Tagen in großen Dosen gegeben werden: „morning after pill“. Östrogene können zu *Retention von Natrium* und eventuell Ödembildung führen. Diese Erscheinungen lassen sich durch natriumarme Kost bzw. Saluretika ausgleichen. Nach den Stilbenderivaten kommt es, wenn große Dosen zu schnell resorbiert werden, zu Nausea, Erbrechen, leichten Durchfällen, Kopfschmerzen. Bei den protrahiert wirkenden Stilbenderivaten sind diese Nebenwirkungen gering. Hauterscheinungen können vorkommen. Zur Gefahr der Entstehung thromboembolischer Erkrankungen siehe unter Indikationen und Kontrazeptiva.

Indikationen und Anwendung der Östrogene

Bei allen Formen von *ovarieller Insuffizienz* werden Östrogene zur Substitution zugeführt. Sie müssen zyklusgerecht, das heißt etwa vom 8. bis 19. Tag des Zyklus gegeben werden, um Zyklusstörungen zu vermeiden. Auch Beschwerden der Postmenopause, senile Vaginitis, Kraurosis vulvae, Pruritus vulvae werden oft erfolgreich behandelt. Von Östradiolbenzoat genügen 25 bis 30 mg in 12 bis 14 Tagen gegeben, um bei einer kastrierten Frau das Proliferationsstadium zu erzeugen. Wenn dann anschließend 200 bis 250 mg eines Progesteron-Depot-Präparates² injiziert werden, so erfolgt nach weiteren 10 bis 14 Tagen eine menstruationsähnliche Abbruch-

blutung. An Stelle des kurz wirksamen Östradiolbenzoat können je nach Indikation Östradiol-Depot-Präparate angewendet werden.

Eine *orale Therapie* ist in leichten Fällen zum Beispiel bei klimakterischen Beschwerden mit einem konjugierten Östrogen¹, sonst am besten mit Äthinylöstradiol durchzuführen, das 10- bis 20mal geringer dosiert wird als Östradiol. In analoger Weise, aber in ähnlicher Dosierung wie bei Östradiolbenzoat ist auch Diäthylstilböstrol-dipropionat per os zu geben. Bei Prostatakarzinom und dessen Metastasen sind Östrogene in sehr hohen Dosen, eventuell in Kombination mit Kastration, oft günstig wirksam. Das Karzinomwachstum wird für Monate oder einige Jahre weitgehend gehemmt. Die Therapie muß ununterbrochen durchgeführt werden. Auch bei Beseitigung aller Symptome ist eine Heilung nicht möglich. Die Dosen für diese Therapie sind, zum Beispiel von Diäthylstilböstrol-dipropionat, in Tabletten täglich 3 bis 5 mg, später 1,5 bis 3 mg per os; eventuell entsprechende Dosen derselben Substanz intramuskulär. Leider hat sich gezeigt, daß die Todesfälle an thromboembolischen Erkrankungen bei einer Östrogentherapie beträchtlich erhöht sind. Deshalb sind die Vor- und Nachteile dieser Behandlung abzuwägen. Auch die gelegentlich zum Abstillen gegebenen Östrogene erhöhen die Gefahr von Thromboembolien im Wochenbett. Sie sollten daher für diesen Zweck nicht verwendet werden. Östrogene sind auch gelegentlich bei Mammakarzinom wirksam.

Gestagene

Progesteron erzeugt am Endometrium die *Sekretionsphase* erst, nachdem die Proliferationsphase durch ein Östrogen vorbereitet wurde. Gleichzeitig wird die Ruhetemperatur der Frau etwas erhöht. Nach plötzlichem Abfall des Progesteronspiegels im Blut am Ende des normalen Zyklus oder bei einer den Zyklus nachahmenden Behandlung mit Östrogen und Progesteron kommt es zur Abbruchblutung. In der Milchdrüse fördert Progesteron die Ausbildung der Alveolen. Ferner ist es für die Einbettung des Eies notwendig. Nur in den ersten beiden Monaten der Gravidität stammt das für die Erhaltung der

¹ Fertodur®

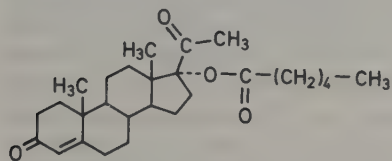
² Proluton-Depot®

¹ Presomen®, Premarin®

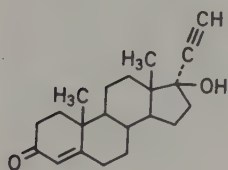
Schwangerschaft verantwortliche Progesteron aus dem Corpus luteum, später aus der Plazenta. Progesteron reduziert in hohen Dosen ebenso wie Androgene und Östrogene die Gonadotropinsekretion. Damit hemmt es die Entwicklung bzw. Funktion der Gonaden. Praktisch bedeutungsvoll ist die *Hemmung der Ovulation* und des Zyklus. Es entsteht ein der Schwangerschaft entsprechender Zustand ohne Fetus.

Progesteron hat seinem chemischen Aufbau entsprechend schwache *androgene Wirkungen*, die sich aber im Gegensatz zu den Nortestosteronderivaten nicht in einer Maskulinisierung der Feten äußern. Andererseits haben auch Androgene gewisse gestagene Effekte. Beide Gruppen von Substanzen haben eine schwache antagonistische Wirkung gegenüber Östrogenen. Die Auswertung von Progesteron geschieht am Endometrium unreifer Kaninchen, die nach einer Vorbehandlung mit einem Östrogen mit Progesteron behandelt werden.

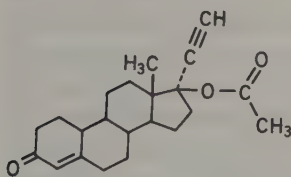
Gestagene



17α-Hydroxy-progesteron-17-capronat¹
Progesteron-Formel s. S.178



Äthisteron²
Δ⁴-Androsten-17α-äthynyl-17β-ol-3-on,
Äthynyltestosteron



Noräthisteron (acetat)³
19-Nor-17α-äthynyltestosteron-acetat

Die Substanz wird nach Gaben per os weitgehend inaktiviert, allerdings ist sie nach perlingualer Zufuhr wirksam. Vorzuziehen ist die intramuskuläre Injektion. Im Körper, besonders in der Leber, entsteht als Umwandlungsprodukt vor allem Pregnandiol, das als Glucuronid im Harn ausgeschieden wird.

In analoger Weise wie bei Androgenen und Östrogenen führt die *Veresterung am Kohlenstoff 17* mit langkettigen Fettsäuren zu einer beträchtlichen *Verlängerung und Verstärkung der Wirkung*, eine derartige Verbindung ist Hydroxyprogesteroncapronat. Diese Substanz, deren Wirkungsdauer je nach Dosis und Umständen 1 Woche und länger beträgt, widersteht dem normalen Abbaumechanismus des Progesteron; die Pregnandiolausscheidung im Harn steigt nicht an. Ebenso wie Progesteron und im Gegensatz zu den vom Nortestosteron abgeleiteten oralen Gestagenen führt es nicht zu einer Virilisierung der Feten.

In analoger Weise wie bei Östradiol ergibt auch bei Testosteron die Einführung eines Äthynylrestes eine *gute orale Wirksamkeit*. Dabei geht jedoch die androgene Eigenschaft weitgehend verloren, es entsteht ein *Gestagen: Äthisteron*. Der Äthynylrest liefert nämlich die Kohlenstoffe 20 und 21, der Ketosauerstoff an C 20 vom Progesteron wird jetzt ersetzt durch eine Dreifachbindung: Dies ist ein weiteres Beispiel dafür, daß sich die Elektronenkonfiguration von Carbonylsauerstoffatomen und Doppel- bzw. Dreifachbindungen ungefähr entsprechen und ähnliche biologische Effekte haben. Nahe verwandt und analog aktiv ist das entsprechende Derivat des 19-Nortestosteron: *Noräthisteron*¹. Weitere Verbindungen mit qualitativ etwa denselben Wirkungen sind hergestellt worden; meistens unterscheiden sie sich nur durch Stellung und Zahl der Doppelbindungen im A-Ring des Steroidskelets.

Eine *Nebenwirkung* der Gestagene kann als Hauptwirkung ausgenutzt werden: Störung des Zyklus, Verzögerung der Menstruation, Unterdrückung der Ovulation. Bei zyklusgerechter Anwendung und Verwendung normaler Dosen sind Nebenwirkungen selten. Bei längerer Zufuhr von Gestagenen zur Unterdrückung der

¹ Proluton-Depot®

² Lutocyclin®, Proluton C®

³ plus Äthynylöstradiol = Anovlar®

¹ Primolut N®

Ovulation und Menstruation ist in etwa 25% mit Störungen des Wohlbefindens zu rechnen. Es treten Spannungsschmerzen in den Milchdrüsen, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen und Durchfälle auf, die Libido ist vermindert, eine Natrium- und Wasserretention kann auftreten, die zur Gewichtszunahme führt. In weniger als 10% der Fälle kommen bei den für die Unterdrückung der Ovulation üblichen Dosen und mit Östrogen kombinierten Präparaten Durchbruchblutungen des Endometriums vor. Nach großen Dosen kann es bei disponierten Personen zu Verschlimmerung von Asthma bronchiale, Epilepsie oder Migräne kommen, mit einer reversiblen Beeinträchtigung der Leberfunktion ist zu rechnen. Bei der Verwendung oraler Gestagene in der Schwangerschaft zwischen der 8. und 13. Woche besteht die Gefahr der Maskulinisierung weiblicher Feten (nichtadrenaler Pseudohermaphroditismus). Auch bei Frauen können nach Einnahme von Äthinylnestosteronpräparaten Virilisierungsercheinungen vorkommen. Progesteron und Hydroxyprogesteroncapronat führen nicht zu Maskulinisierung. Bei Jugendlichen mit instabilem Zyklus, ferner bei Neigung zu Thrombosen und bei kürzlich überstandem Ikterus sind Gestagene kontraindiziert.

Indikationen. Bei glandulär-zystischer Hyperplasie wird ein Progesteron-Depot-Präparat¹ in einer Dosis von 200 bis 250 mg zusammen mit einer kleinen Östrogendosis (sogenannte „Östrogenunterschichtung“) intramuskulär injiziert. Zum Aufbau der Sekretionsphase werden bei primärer und sekundärer Amenorrhoe vom 15. Behandlungstag an täglich 5 mg Progesteron intramuskulär oder ein entsprechendes Depotpräparat nach Vorbehandlung mit einem Östrogen gegeben. Die Wirksamkeit von Gestagenen bei habituellem und drohendem Abort wird angezweifelt, selbst wenn Zeichen für eine Corpusluteum-Insuffizienz vorliegen, das heißt, wenn die Pregnandiolausscheidung im Harn vermindert ist. Für diese Indikation wird sehr hoch dosiert; es werden zum Beispiel von Hydroxyprogesteroncapronat wöchentlich 250 bis 500 mg intramuskulär gegeben. Orale Gestagene zur längeren Unterdrückung der Ovulation sind indiziert zum Beispiel bei Endometriose und eventuell zur

Vermeidung von Blutverlusten bei der Therapie mit Antikoagulantien.

Orale Kontrazeptiva

Eine Konzeptionsverhütung ist durch Ovulationshemmung auf dem Umweg über eine Hemmung hypothalamischer Zentren durch Zufuhr von Gestagenen oder auch Östrogenen möglich. Ferner sind lokale Bedingungen von Bedeutung: Gestagene verändern die Beschaffenheit des Zervikalsekretes und vermindern die Implantationsbereitschaft des Endometrium. Unter Umständen ist einer der beiden letztgenannten Faktoren für die Kontrazeption ausreichend. So kann ein Gestagen, allein gegeben, die Konzeption bei erhaltener Ovulation verhindern. Andererseits ist die alleinige Anwendung von Östrogen wegen der Nebenwirkungen nicht praktikabel. Die übliche antikonzeptionelle Therapie besteht in der Zufuhr beider weiblichen Sexualhormone (Einphasenbehandlung) und wird etwa auf den 5. bis 24. Zyklustag beschränkt. Einige Tage nach Absetzen der Gestagengaben tritt eine Abbruchblutung ein. Die spontanen Zyklen kehren wieder und Schwangerschaften sind möglich. Nach längerem Gebrauch von Kontrazeptiva kann die Ovulation 3 Monate oder länger auf sich warten lassen, dies kommt häufiger bei Frauen mit primär unregelmäßigen Zyklen vor. Bei der Zweiphasenbehandlung (Sequentialtherapie) wird die Ovulation durch ein Östrogen unterdrückt und erst anschließend zusätzlich ein Gestagen gegeben. Fast allgemein wird die Einphasenbehandlung wegen der größeren Zuverlässigkeit bevorzugt. Das Risiko einer ungewollten Schwangerschaft ist recht niedrig, es beträgt etwa 1 Gravidität auf 1200 Zyklen bei sachgemäßer Anwendung. Der Abstand zwischen zwei Einnahmen darf 36 Stunden nicht überschreiten, weil die gewünschte Wirkung der Hormone nicht länger anhält. Bei einmaliger Überschreitung dieser Frist ist die Wirkung des Kontrazeptivum auch bei weiterer regelmäßiger Einnahme für den laufenden Zyklus unsicher. Ebenso ist die Wirkung bei Beginn der Behandlung im 1. Zyklus und nach vorübergehender Absetzung und erneutem Beginn unsicher. Die Versuche, durch eine einmalige Injektion für jeweils 1 Monat oder 3 Monate die Konzeption zu verhindern, sind mit einer größeren Unzuverlässigkeit

¹ Proluton-Depot®

sigkeit oder der Gefahr der Überdosierung belastet.

Fast 20 Jahre lange Beobachtungen haben gezeigt, daß wesentliche Gesundheitsschäden bei summarischer Betrachtung nicht entstehen. Jedoch haben statistische Analysen großer Kollektive ergeben, daß zumindest ein Krankheitsrisiko während des Gebrauchs von Kontrazeptiva erhöht ist: Thromboembolische Erkrankungen. Dieses Risiko entsteht durch die Östrogenkomponente und ist dosisabhängig, wie folgende Zahlen zeigen: 0,05 mg Östrogen/die = relatives Risiko 1; 0,075 mg = 1,2; 0,1 mg = 1,6; 0,15 mg = 2,4. Aus diesem Grunde sollten nur noch Präparate angewendet werden, die nicht mehr als 0,05 mg Östrogen (Äthinylöstradiol oder Mestranol) als Tagesdosis enthalten¹. Es ist zu bedenken,

daß die Schwangerschaft auch ein Risiko darstellt. Zu der erhöhten Gerinnungsneigung tragen die Zunahme von Gerinnungsfaktoren im Blut und eine gesteigerte Aggregationsneigung der Thrombozyten bei. Diese durch die Kontrazeptiva induzierten Änderungen bewegen sich bei gesunden Frauen im Normbereich, können aber bei primär pathophysiologischen Bedingungen (z. B. zerebrale Thrombosen bei jungen Frauen mit Neigung zu Ohnmachten) oder zusätzlichen Belastungen (wie operativen Eingriffen) Bedeutung gewinnen. Eine gewisse Beeinträchtigung der Leberfunktion und eine Steigerung des Blutdrucks und des Plasma-Lipid-Spiegels läßt sich gelegentlich einmal diagnostizieren, extrem selten wurde über cholestatische Hepatosen, Candida-albicans-Vaginitis, Chloasma und Zahnfleischentzündung berichtet.

¹ Präparate mit 0,05 mg Östrogen:

Agenoral®, Anovlar®, Etalontin®, Eugynon®, Lyndiol®, Neogynon®, Orlest®, Planovin®, Stediril®

Präparate mit 0,05 bis 0,1 mg: nicht zu empfehlen
Co-Ervonum®, Oraconal®, Ortho-Novum®, Ovulen®

Präparate mit > 0,1 mg: nicht zu empfehlen
Noracyclin®, Sistometril®

Die Zuverlässigkeit aller oraler Kontrazeptiva wird in Frage gestellt, wenn gleichzeitig Medikamente (wie Barbiturate, Hydantoine, Rifampicin) eingenommen werden, die eine Enzyminduktion in der Leber auslösen (s. unter Arzneimittelinterferenzen).

VI. Vitamine

Vitamine sind für die normale Funktion des Organismus notwendige Substanzen, die von außen zugeführt werden müssen (Synthese durch Darmbakterien mit eingerechnet). Die spezifische Vitaminwirkung ist als eine Substitution der im Stoffwechsel dem Verschleiß unterliegenden Wirkgruppen bestimmter Enzyme aufzufassen. Daher besitzen Vitamine nur eine einzige Indikation: *Substitutionstherapie bei entsprechendem Mangel*. Ein wirklicher Mangel an Vitaminen ist bei der durchschnittlichen mitteleuropäischen Kost selten. Die Vitamine A und besonders D sollen prophylaktisch in der frühen Kindheit und während der Schwangerschaft und der Lactationsperiode gegeben werden. Ein nicht von der Kost abhängiger Mangel gilt für die Vitamine B₁₂ und K (die bei den Anämien bzw. der Blutgerinnung ausführlich besprochen werden): bei Vitamin B₁₂ dann, wenn eine Magenschleimhautatrophie vorliegt (Fehlen von intrinsic factor), und bei Vitamin K im Gefolge antibiotischer Therapie (Sterilisierung des Darmes) bzw. ein relativer Mangel bei Überdosierung der Cumarinderivate. Bei Menschen im „Vitamingleichgewicht“ hat die zusätzliche Zufuhr von Vitaminen („Poly-Vitamin-Präparate“) *keine* roborierende, tonisierende oder infektionsverhütende, also *pharmakologische Wirkung* oder gar eine „gerontologische Indikation“.

Vitamin A

Vitamin A (Retinol, Axerophthol)¹ ist die Ausgangssubstanz für den Schpurpur; außerdem bedürfen *epitheliale Zellen* dieses Vitamins für normales Wachstum und normale Funktion. Mangel führt dementsprechend zu Sehstörungen (beginnend mit Nachtblindheit) und

zu Schädigungen des Epithels (Xerophthalmie, Keratomalazie). Für eine Substitutionstherapie bei Vitamin-A-Mangel sind Tagesdosen zwischen 25 000 und 50 000 I.E. per os ausreichend. Vitamin A kommt in grünblättrigem Gemüse, zum Teil in Form des Provitamin Carotin, und in hoher Konzentration im Lebertran zusammen mit Vitamin D vor.

Nach langdauernder Zufuhr sehr großer Dosen (überfürsorgliche Eltern!) treten *Vergiftungssymptome* auf: Anorexie, Reizbarkeit, trockene Haut mit blutenden Mundwinkelrhagaden. Die charakteristischen Zeichen der Vergiftung sind Periostschwellungen und -auflagerungen, die schmerzhaft sind und die Beweglichkeit einschränken. Die Leber ist manchmal vergrößert und die Fontanelle bei Kleinkindern auf Grund einer Liquordrucksteigerung vorgewölbt. Fetale Mißbildungen sind nach beträchtlicher Überdosierung von Vitamin A während der Schwangerschaft vorgekommen.

Das oxydierte Vitamin A, die Vitamin-A-Säure (Tretinoin), fördert nur das Wachstum, aber nicht mehr die Sehfunktion. Basalzellenkarzinome und aktinische und andere Hyperkeratosen können in einem beträchtlichen Teil der Fälle durch längere lokale Applikation zur Abheilung gebracht werden.

Vitamin-B-Komplex

Vitamin B₁ (Thiamin, Aneurin)¹ ist in phosphorylierter Form das Coenzym der Carboxylase; dementsprechend wird ein Mangel an Thiamin zu einem ungenügenden Abbau der α -Ketosäuren führen. Dies wird sich besonders dann bemerkbar machen, wenn vornehmlich Kohlenhydrate die Energiequelle darstellen. Ein entsprechender Zustand liegt auch vor, wenn Äthylalkohol als wichtigster Energielieferant mit der Nahrung zugeführt wird („chronischer Alkoholismus“, s. S. 289). Das Krankheitsbild Beri-Beri ist besonders durch Schädigung peripherer Nerven mit entsprechender Störung der Muskelinnervation und Zeichen von Myokardinsuffizienz mit Rhythmusstörungen gekennzeichnet.

¹ Vogan®, als Acetat Arovit®

¹ Benerva®, Betabion®, Betaxin®

Der tägliche Bedarf an Thiamin liegt bei 1 bis 2 mg, bei reiner Kohlenhydraternährung ist er beträchtlich erhöht. Bei Vitamin-B₁-Mangel (also Beri-Beri) werden mehrmals täglich 5 mg per os zugeführt. Ein therapeutischer Effekt bei *Neuritiden anderer Genese*, selbst mit hohen Dosen (100 mg intravenös!), hat sich *nicht* zeigen lassen; die parenterale Zufuhr kann dagegen eventuell einen tödlichen anaphylaktischen Schock auslösen. In der Schwangerschaft scheint ein größerer Bedarf an Thiamin zu bestehen; daher kann möglicherweise die Neuritis einer Graviden erfolgreich mit Thiamin behandelt werden. Fettlösliche Thiaminderivate wurden besser resorbiert als Thiamin, z. B. Diacetylthiamin¹ und Thiamin-tetra-hydro-furfuryl-disulfid².

*Vitamin B₂ (Riboflavin)*³ ist ebenfalls in phosphorylierter Form Bestandteil eines Coenzym. Mangelscheinungen treten als Mundwinkelrhagaden, Cheilitis, Stomatitis und mit einer charakteristischen Corneavaskularisation auf. Der tägliche Bedarf liegt bei etwa 3 mg. Symptome einer Überdosierung sind nicht bekanntgeworden.

*Nicotinamid (Pyridin-3-carbonsäure-amid)*⁴ ist Bestandteil einer großen Zahl von Enzymen. Bei leichtem Mangel zeigen sich Schäden an Haut und Schleimhäuten, in extremen Fällen kommt es zum Bild der *Pellagra*. Der tägliche Bedarf wird auf 10 bis 20 mg geschätzt. Zur Behandlung von Mangelzuständen werden 100 bis 200 mg/die gegeben, auch Nicotinsäure⁵ (Niacin) ist wirksam. Sie hat einen über die Vitaminwirkung hinausgehenden pharmakologischen Effekt: Erweiterung der Hautgefäße. Diese Wirkung von Nicotinsäure(-estern) wird in „Rheumaeinreibungsmitteln“ zur lokalen Durchblutungsförderung ausgenutzt⁶.

Hohe Dosen von Nicotinsäure senken bei vielen Patienten den erhöhten Cholesterinspiegel. Der Wirkungsmechanismus ist unbekannt, ein therapeutischer Effekt bei Arteriosklerose scheint nicht erwiesen zu sein. Da außerdem noch Schädigungen der Leber vorkommen können, ist diese Therapie kaum zu empfehlen.

*Vitamin B₆ (Pyridoxin, Adermin)*⁷ ist, wiederum in phosphorylierter Form, das Coenzym von Aminosäuredecarboxylasen und Transaminasen. Ein Mangel an Vitamin B₆ ist beim Menschen nur unter experimentellen Bedingungen demonstriert worden. Der tägliche Bedarf wird auf 2 mg geschätzt. Hohe Dosen von Pyridoxin (100 bis 200 mg) sollen Strahlenschäden, Schwangerschaftserbrechen und periphere Nervenschädigung nach Isoniazidzufuhr günstig beeinflussen.

Vitamin C (Ascorbinsäure)¹

Vitamin C bildet ein Redoxsystem, das an vielen Stellen in den zellulären Stoffwechsel eingreift. Der pathophysiologische Mechanismus der Vitamin-C-Mangelkrankung ist nur teilweise bekannt. So ist es u. a. für die Prolinhydroxylierung, einen für die Kollagenbildung wichtigen Schritt, notwendig. Ein Defizit an Ascorbinsäure führt zu Skorbut (bzw. Möller-Barlow-Krankheit) und zu hämorrhagischer Diathese; diese Krankheiten werden dementsprechend auch durch Vitamin-C-Zufuhr geheilt. Bei Fehlen von Frischgemüse und Obst kann prophylaktisch Vitamin C (20 bis 50 mg täglich) gegeben werden. Die Einnahme der manchmal empfohlenen Dosen (1–6 g) zur Verhütung von Erkältungen oder zur Förderung der Infektabwehr ist nicht begründet. Eine Ascorbinsäureüberdosierung ist in Tagesdosen von mehreren Gramm nicht immer gleichgültig (Anstieg der Oxalat-Ausscheidung); überschüssiges Vitamin C wird schnell renal ausgeschieden, teilweise in Form von Oxalsäure (s. dazu S. 281).

Vitamin D

Unter der Bezeichnung Vitamin D werden mehrere fettlösliche Vitamine zusammengefaßt, die in Fischlebertran und in Pflanzen vorkommen. Vitamin D entsteht ferner in der menschlichen Haut durch Sonnenbestrahlung. Durch Ultraviolettbestrahlung von Ergosterin in vitro läßt sich Vitamin D₂ (Calciferol) herstellen; durch Bestrahlung von 7-Dehydrocholesterin entsteht Vitamin D₃ (Cholecalciferol). 40 000 I.E. Vitamin D₃ entsprechen 1 Milligramm kristallisierter Substanz.

Unter der Einwirkung von Vitamin D findet die *Resorption* von Calcium und Phosphat aus dem Darm statt; diese ist bei Fehlen des Vitamins so reduziert, daß nicht genügend Material zum Knochenaufbau zur Verfügung steht. Vitamin D₃ wird in der Leber in 25-Hydroxycholecalciferol, eine noch relativ unwirksame, zirkulierende Form umgewandelt. In der Niere entsteht daraus das viel stärker wirksame 1,25-Dihydroxycholecalciferol, das für die bekannten Vitamin-D-Wirkungen vornehmlich verantwortlich ist. Es fördert die Bildung eines spezifischen Proteins in der Darmschleimhaut, das als Calcium-Carrier für die Resorption von Calcium aus dem Darmlumen verantwortlich ist. Andererseits trägt Vitamin D auch durch Mobilisierung von Calcium aus dem Knochen zur Erhaltung des konstanten Blut-Calcium-Spiegels bei. Vitamin D beeinflusst die Phosphatausscheidung durch die Niere; es unterstützt damit die Konstanterhaltung der Phosphat-

¹ Thianeuron®

² Judolor®

³ Beffavin

⁴ Nicobion®

⁵ Niconacid®

⁶ z. B. Nicotinsäurebenzylester (Rubriment®)

⁷ Benadon®, Hexobion®

¹ Cantan®, Cebion®, Cedoxon®

konzentration im Plasma. Das Vitamin erhöht ferner spezifisch die Citratkonzentration in Blut, Knochen und Harn. Möglicherweise stehen diese Wirkungen im Zusammenhang mit Mobilisierung und Transport von Calcium aus dem Knochen in das Blut. Infolge der obengenannten Effekte wird durch Vitamin D der Calciumspiegel und damit auch die Konzentration des ionisierten Calcium im Blut erhöht. Andererseits vermindert ein hoher Calciumspiegel die Entstehung des hochwirksamen 1,25-Dihydroxycholecalciferol in der Niere zugunsten eines weniger wirksamen Metaboliten. Ein niedriger Calciumspiegel und Parathyreoideahormon haben den gegenteiligen Effekt.

Durch Überdosierung von Vitamin D sind *Vergiftungen* und *Todesfälle* vorgekommen. Bei längerer Behandlung sollten Tagesdosen von 5000 I.E./kg (0,125 mg/kg) nicht überschritten werden. Die Erscheinungen sind auf die beträchtliche Erhöhung des Blut-Calcium-Spiegels zu beziehen: „*Calcinosewirkung*“. Die Ausscheidung von Calcium und Phosphat im Harn ist erhöht. Das aus den Knochen mobilisierte Calcium wird in weichen Geweben, besonders in der Niere und in der Media der Gefäße abgelagert. Klinische Symptome sind neben Appetitlosigkeit Störungen von seiten des Magen-Darm-Kanals, Kopf- und Gelenkschmerzen, Muskelschwäche, bei Kindern Tremor, Zuckungen, arterielle Hypertonie. Der Tod tritt meistens durch die Hemmung der Nierenfunktion ein. Bei rechtzeitigem Absetzen der Vitamin-D-Zufuhr sind die Erscheinungen reversibel. Selbst die Kalkablagerungen verschwinden unter Hinterlassung geringer narbiger Veränderungen.

Indikationen. Zur Prophylaxe der *Rachitis* werden Säuglingen während der gesamten Säuglingszeit täglich 0,0125–0,025 mg = 500–1000 I.E. und Kleinkindern täglich etwa 0,05 mg eines Vitamin-D-Präparates¹ gegeben, beginnend am Ende der 1. Lebenswoche, während des ersten und im Winter des zweiten Lebensjahres. Zur Therapie der *Rachitis* sind dagegen täglich 0,25 mg = 10000 I.E. notwendig. Bei der Stoßprophylaxe, die nur unter bestimmten Bedingungen empfohlen werden kann, wird je eine Dosis von 10 mg mit 1 oder 2 Wiederholungen im Abstand von 3 Monaten per os zugeführt. Bei der Stoßthera-

pie entsprechend 15 mg. Da das Ausmaß der Resorption hoher einmaliger Dosen ungewiß ist, sind *Stoßtherapie* und *-prophylaxe* mit einem *Risiko* belastet. Schwere Schädigungen und Todesfälle sind bei idiopathischer Hypercalcämie vorgekommen. Bei Frühgeburten und Resorptionsstörungen sind intramuskuläre Injektionen notwendig.

Dihydrotachysterin

Bei der Ultraviolettbestrahlung von Ergosterin entstehen neben Vitamin D₂ Substanzen, bei denen die Vitaminwirkung sehr abgeschwächt, die „Calcinose“-Wirkung aber erhalten geblieben ist. Durch Hydrierung des so gewonnenen Tachysterin entsteht Dihydrotachysterin¹, das sich chemisch von Vitamin D₂ nur wenig unterscheidet. Es enthält an C10 eine —CH₃-Gruppe statt der =CH₂-Gruppe des Vitamins D₂. Diese Substanz hat nur etwa 1/500 der antirachitischen Wirkung des genannten Vitamins, vermag aber in geeigneten Dosen die Konzentration des Calcium, infolgedessen auch seinen ionisierten Anteil, im Serum zu erhöhen. Sie wird deshalb mit Erfolg verwendet, um bei hypocalcämischen, tetanischen Zuständen (zum Beispiel bei Hypofunktion der Parathyreoidea) den Calciumspiegel des Serums wieder zu normalisieren. Praktisch läßt sich eine völlige *Substitution* bei Fehlen der Glandula parathyreoidea erzielen. Der Vorteil liegt in der Möglichkeit der oralen Zufuhr und der langanhaltenden Wirkung. Wenn nötig, muß diese Therapie für den Rest des Lebens durchgeführt werden.

Es ist allerdings fraglich, ob es nötig ist, dies verhältnismäßig teure Präparat zu verwenden; denn dieselbe Wirkung läßt sich auch durch hohe Dosen von Vitamin D₃ erzielen. Die Vergiftungsgefahren sind nach Gabe von Dihydrotachysterin und Vitamin D₃ gleich groß; denn in beiden Fällen besteht bei zu hoher Dosierung die Gefahr der Hypercalcämie mit Verkalkung von Gefäßen und Niere. Bei jeder Behandlung einer Hypocalcämie muß laufend der Calciumspiegel des Serums kontrolliert werden, der nicht über normale Werte ansteigen darf. Die Dihydrotachysterindosen bei manifester Tetanie sind in den ersten Tagen 8 bis 15 mg per os; die Erhaltungsdosis beträgt je nach dem Serum-Calcium-Spiegel 1 bis 7 mg pro Woche.

¹ Vigantol® (0,05 mg = 0,1 ml = 3 Tropfen = 2 Vigan-toletten®)

¹ AT 10®

VII. Antiinfektiöse Therapie

Desinfektionsmittel, Antiseptika

An Substanzen dieser Gruppe werden ganz verschiedene Anforderungen gestellt, je nachdem, ob sie am Menschen selbst oder an unbelebten Objekten (Instrumenten, Abfallgruben, Trinkwasser etc.) angewandt werden sollen. Ein ideales Desinfizienz bzw. Antiseptikum für die Anwendung am Menschen sollte etwa folgende Eigenschaften besitzen: 1. *starke bakterizide* (Desinfizienz) bzw. *bakteriostatische* (Antiseptikum) Wirkung, 2. *gute lokale Verträglichkeit* für menschliche Haut, Schleimhaut und Wundgewebe, 3. bei eventueller Resorption geringe bzw. möglichst ganz *fehlende Systemtoxizität*. In diesem Zusammenhang sei auch hier nochmals darauf hingewiesen, daß nicht das Desinfizienz (Antiseptikum) das beste ist, das die absolut stärkste Wirkung hat, sondern daß es auch hier wieder auf die therapeutische Breite ankommt. Jenes Mittel ist das beste, bei dem die therapeutische bakterienschädigende Konzentration den größten Abstand von der Konzentration aufweist, die toxische Symptome auslöst. 4. Es sollte gegen alle Arten von Bakterien und deren Sporen wirksam sein, also *keine Spezifität* besitzen, wie es von Chemotherapeutika und Antibiotika erwartet wird. 5. Die Wirksamkeit soll möglichst *nicht* durch die Anwesenheit von „Inaktivatoren“ (Eiter, Blut, Wasserstoff- oder Hydroxyl-Ionen) *vermindert* werden. 6. Die *physikalischen und chemischen Eigenschaften* müssen entsprechend sein (Haltbarkeit, Löslichkeit, Schnelligkeit der Wirkung etc.).

Desinfizientien (der Terminus schließt im folgenden auch Antiseptika ein) gehören sehr verschiedenen chemischen Körperklassen an. Eine Einteilung, die aber auch nicht völlig zwanglos ist, läßt sich am ehesten nach diesen Klassen durchführen:

1. Phenolderivate.
2. Alkohole, Aldehyde, Säuren.

3. Oxydationsmittel.
4. Halogene.
5. Oberflächenaktive Substanzen.
6. Schwermetallsalze.
7. Acridin- und Chinolinderivate.
8. Furanderivate.

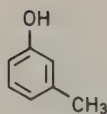
Phenolderivate

Phenol

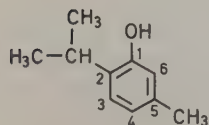
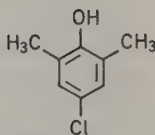
Phenol (Carbolsäure) ist ein *schlechtes Desinfizienz* und besitzt nur noch historisches Interesse. Um Bakterien abzutöten, sind Konzentrationen im Bereich von 0,2 bis 1% notwendig. Dabei denaturiert es die Bakterien-eiweiße ohne Koagulation. Das Penetrationsvermögen von Phenol ist sehr groß, daher wird es leicht von Oberflächen her resorbiert. In Konzentrationen von 1% und mehr fällt es Eiweiß und ist damit gewebserstörend. Da es gleichzeitig lokalanästhetisch wirkt, können Gewebnekrosen ohne Schmerzen auftreten.

Bei der *resorptiven Vergiftung* hängen die Symptome von der aufgenommenen Menge Phenol ab. Nach Aufnahme großer Dosen steht die Vergiftung des Zentralnervensystems mit Krämpfen, Bewußtlosigkeit und Tod an Atemlähmung im Vordergrund. Wird diese akute Vergiftung überstanden oder war die aufgenommene Giftmenge kleiner, so zeigt die Niere als Ausscheidungsorgan für Phenol und seine Abbauprodukte die schwersten Vergiftungssymptome: Albuminurie, Hämaturie; der Urin ist durch die Oxydationsprodukte des Phenols dunkel gefärbt. Die Therapie der Vergiftung ist symptomatisch.

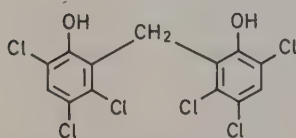
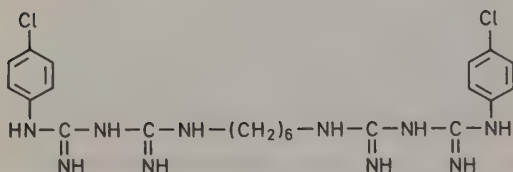
Phenol läßt sich durch Substituierung in Substanzen überführen, die eine stärkere bakterizide Wirkung und größere therapeutische Breite besitzen. So nimmt die Wirkungsstärke mit der Zahl der in das Molekül eingeführten Chloratome zu, dasselbe gilt für die Einführung von Alkylresten (s. Kresol und Thymol). Die Kombination dieser beiden Maßnahmen verstärkt den Effekt weiterhin.



m-Kresol

Thymol
2-Isopropyl-5-methyl-phenol

4-Chlor-xenol

Hexachlorophen
2,2'-Dihydroxy-3,5,6,3',5',6'-hexachlorodiphenylmethanChlorhexidin
1,6-Bis-[5-(p-chlor-phenyl)-diguanido]-hexan

Kresole

Die Methylphenole sind etwa 3mal so wirksam wie Phenol bei gleicher Giftigkeit. Das Rohkresol besteht aus zumindest 50% m-Kresol; die beiden anderen Isomeren sind nicht wesentlich weniger wirksam. Die gelbbraune öartige Flüssigkeit, die schlecht wasserlöslich ist, kann zur Raumdesinfektion etc. verwandt werden.

Um die Wasserlöslichkeit und Netzfähigkeit zu verbessern, wird Kresol mit Seifen zusammen verarbeitet: Liquor Cresoli saponatus¹, der 50% Rohkresol enthält. In Konzentrationen, die einer 1%igen Kresollösung entsprechen, eignet sich diese offizinelle Zubereitung zur Hände-, in 5%iger Lösung zur Instrumentendesinfektion. Diese einfachen Kresole sind weitgehend durch besser wirksame Substanzen verdrängt worden.

¹ Lysol®

Thymol

Das Isopropylkresol ist etwa 30mal so wirksam wie Phenol bei geringerer absoluter Giftigkeit. Die Wasserlöslichkeit von Thymol ist schlecht; die erzielte Konzentration genügt aber für den bakteriostatischen Effekt (um 3×10^{-4} g/ml). Es wird als Konservierungsmittel im klinischen Laboratorium verwendet und kann ferner in 5%iger Lösung in Spiritus dilutus zur Hautdesinfektion benutzt werden. Besonders auffallend ist die starke fungizide Wirkung des Thymol, das zur Therapie von Pilzkrankungen der Haut Verwendung findet.

Chlorierte Phenolderivate

Die Verbindungen 4-Chlorkresol und 4-Chlor-xenol sind gute Desinfizienten, die in Handelspräparaten¹ kombiniert vorkommen. In der Konzentration 0,5 bis 5% in Seifenlösung werden sie sowohl für Haut- und Schleimhaut- wie zur Instrumenten- und Gummihandschuhdesinfektion verwendet. 4-Chlorthymol ist ebenfalls stärker wirksam als Thymol; verglichen mit dem Phenol ist es etwa 75mal so stark bakterientötend, seine Giftigkeit ist gering. Eine 5%ige Lösung in Spiritus dilutus ist zur Händedesinfektion geeignet.

Das Hexachlorophen² ist eine fast wasserunlösliche Substanz, deren desinfizierende Wirkung die von Phenol etwa um den Faktor 100 übertrifft. Die Substanz wird in Konzentrationen von 2 bis 3% festen und flüssigen Seifen² zugesetzt; bei täglichem Gebrauch wird die Zahl der grampositiven Hautkeime erheblich vermindert, allerdings gelingt es mit diesem Verfahren nicht, die Hände akut zu desinfizieren. Die Konzentration von 3% darf nicht überschritten werden, weil es sonst auch bei intakter Haut zu resorptiven Vergiftungen des Zentralnervensystems kommen kann. Bei Säuglingen sollten niedrigere Konzentrationen verwendet oder Hexachlorophen nach der Expositionszeit abgewaschen werden. Frühgeborene sollten nur aus besonderem Anlaß mit dieser Substanz behandelt werden. – Hexachlorophen ist Bestandteil von desodorierenden Seifen, da es die bakterielle Zersetzung des Schweißes und damit das Entstehen von unangenehm riechenden Verbindungen verhindert.

¹ Debacil®, Sagrotan®

² Arztseife „Beiersdorf“®, pHisoHex®, Satinasept®

Chlorhexidin¹ bewährt sich gleichfalls zur Desinfektion; insbesondere werden gute Erfahrungen bei der Behandlung und Prophylaxe von Infektionen der Blase mit sonst resistenten Keimen gemacht. Die nach Katheterisierung auftretenden Infektionen können weitgehend verhindert werden, wenn im Anschluß an diesen Eingriff Chlorhexidin (50 ml 0,02%ig) in die leere Blase instilliert wird. In 0,1%iger Lösung ist diese Substanz zur Desinfektion von Instrumenten und Geräten geeignet.

Mehrwertige Phenole

Resorcin, dessen Derivat Hexylresorcin und Pyrogallol haben zwar desinfizierende Eigenschaften, werden aber nicht als Desinfizienten angewandt, da ihre Wirksamkeit zu gering ist.

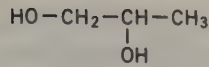
Alkohole, Aldehyde, Säuren

Alkohole

Primäre Alkohole haben eine mit steigendem Molekulargewicht zunehmende bakterizide Wirkung. Für praktisch-medizinische Zwecke haben nur Äthyl- und Propylalkohol Bedeutung. Bei der chirurgischen Händedesinfektion müssen etwa 80%iges Äthanol und 70%iges n-Propanol verwendet werden (die früher angegebenen 35% für den Propylalkohol sind nicht ausreichend). *Bakteriensporen* werden von diesen Konzentrationen *nicht abgetötet*. Zur *Instrumentendesinfektion* genügt Alkohol allein *nicht*. Da die Alkohole rasch verdunsten, endet die Wirkung nach sehr kurzer Zeit.

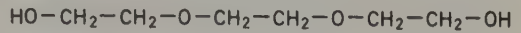
Glykole

Eine Reihe von mehrwertigen Alkoholen kann unter bestimmten Bedingungen zur Luftdesinfektion benutzt werden. In Dampfform sind zum Beispiel Propylenglykol und Triäthylenglykol stark bakterizid und fungizid. Die benötigten Dampfkonzentrationen liegen bei 0,5 mg Propylenglykol bzw. 0,005 mg Triäthylenglykol pro Liter Luft. Dieser starke Effekt ist um so erstaunlicher, als die Glykole in Form von Lösungen für Mikroorganismen praktisch ungiftig sind. Damit die luftdesinfizierende Wirkung zustande kommen kann, müssen folgende Bedingungen vorliegen: Die Luft muß eine gewisse Menge Wasser enthalten; der Wassergehalt muß so groß sein, daß alle Bakterien in Mikrotropfen von Wasser enthalten sind. Hierin löst



1,2-Propylenglykol

1,2-Dihydroxy-propan



Triäthylenglykol

sich nun das Glykol begierig und erreicht eine hohe, das heißt bakterizide, Konzentration. Da mit weiter ansteigender Luftfeuchtigkeit die Menge an Glykol, die als Dampf in die Atmosphäre gebracht werden kann, wieder abnimmt, gibt es für die Luftdesinfektion eine optimale Luftfeuchtigkeit. Bei den Extremwerten (absolute Trockenheit und wasserdampfgesättigte Luft) sind die Glykole unwirksam. Die Giftigkeit der genannten Glykole für das Säugetier ist relativ niedrig.

Aldehyde

Von den Aldehyden hat nur die einfachste Verbindung, der Formaldehyd



für die Desinfektion eine Bedeutung. Wegen seiner starken Reizwirkung ist er nicht zur Desinfektion von lebendem Gewebe geeignet, sondern nur zur Raumdesinfektion und zur Sterilisation von Sputum etc. Neben den Bakterien tötet er auch Viren ab.

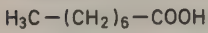
Verdünnte Formaldehydlösungen haben eine adstringierende und schweißsekretionshemmende Wirkung. An Stelle von Formaldehyd läßt sich gut Hexamethylentetramin in Pasten oder Lösungen verwenden, aus dem durch den sauren Schweiß Formaldehyd abgespalten wird. Oral zugeführt, wird Hexamethylentetramin (Methenamin) manchmal noch als Harndesinfiziens benutzt, wobei das Nierenparenchym nicht erreicht wird. Da die Formaldehydabspaltung nur bei saurem pH-Wert erfolgt, ist für eine gleichzeitige Säuerung des Harns Sorge zu tragen (z. B. mit Ammoniumchlorid).

Säuren

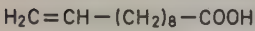
Anorganische Säuren sind als Desinfizienten unwichtig; so ist zum Beispiel die früher verwandte *Borsäure* heute obsolet (resorptive ev. tödliche Vergiftung bei Kindern!). Den organischen Säuren kommt ebenfalls keine große Bedeutung zu. Die *Salicylsäure* hat bei lokaler Anwendung eine spezifische Indikation (Keratolyse), sie kann aber nicht als Desinfiziens bezeichnet werden. Auf Grund ihrer bakteriostatischen Eigenschaften wird sie jedoch ebenso wie *Benzoessäure* als Konservierungsmittel benutzt. Die *p-Oxybenzoessäureester* (z. B. der

¹ Hibitane®

Methyl¹- und Propylester²) haben sich wegen ihrer hemmenden Wirkung auf Bakterien, Schimmelpilze und Hefen als Zusatz zu Arzneizubereitungen, Kosmetika usw. unter manchen Bedingungen bewährt. Allerdings können sie allergische Hautreaktionen auslösen. Die *Mandelsäure*³ kann gelegentlich als Harndesinfiziens benutzt werden. Langkettige Fettsäuren, wie *Caprylsäure* und *Undecylensäure*, besitzen fungizide Wirkungen. Sie werden daher zur lokalen Therapie (in 2- bis 10%igen Zubereitungen⁴) verwendet.



Caprylsäure



Undecylensäure

Oxydationsmittel

Diesen Substanzen gemeinsam ist die Eigenschaft, Sauerstoff freizusetzen. Sauerstoff oxydiert auf Grund seiner starken Reaktionsfähigkeit Enzymsysteme im Bakterienkörper, die in reduzierter Form für den Mikroorganismus lebensnotwendig sind. Eine Substanz, die unter dem Einfluß der in allen Geweben vorhandenen Katalase, die in physiologischem Milieu als Peroxydase wirkt, Sauerstoff freisetzt, ist *Wasserstoffperoxid* (H_2O_2 , Hydrogenium peroxydatum). Es wirkt desinfizierend und damit desodorierend. Wasserstoffperoxid ist zum Spülen von Wunden und Schleimhäuten geeignet; außerdem läßt es sich zum mechanischen Säubern von Wunden und locker angeklebten Verbänden benutzen. Die desinfizierende Wirkung ist kurzfristig, die Eindringtiefe sehr gering. Verwendet wird 3%iges Wasserstoffperoxid (Hydrogenium peroxydatum solutum, offiz.) 5- bis 10fach verdünnt.

Kaliumpermanganat ist ein starkes Oxydationsmittel, das in Verdünnungen von 1:5000 bis 1:2000 (2- bis 5mal 10^{-4} g/ml) zu Spülungen von Wunden und Schleimhäuten verwandt werden kann. Neben der desinfizierenden Wirkung hat die Substanz einen adstringierenden Effekt.

Der Gebrauch von *Chloraten* (z. B. KClO_3 = Kalium chloricum) ist wegen der hohen Giftigkeit heute völlig verlassen; sie verursachen Methämoglobinbildung und

Hämolyse mit Hämoglobinurie, eventuell Anurie, vor der Resorption treten starke Reizsymptome von seiten des Magen-Darm-Kanals auf.

Halogene

Jod

Elementares Jod ist bakterizid und fungizid wirksam. Der Wirkungsmechanismus, der diesem Effekt zugrunde liegt, ist unbekannt, er mag ähnlich sein wie beim Chlor. Am zweckmäßigsten wird Jod als Hautdesinfiziens in alkoholischer Lösung angewendet (Sterilisierung der Operationsfelder etc.). Da zur Desinfektion eine 2%ige Jodlösung genügt, kann die offizinelle Tinctura Jodi (Jod 2,5; Kaliumjodid 2,5; Wasser 28,5; Äthanol 90% 66,5 Teile) verwendet werden. Der Zusatz von Kaliumjodid dient zur Stabilisierung der Lösung. Zur Vorbereitung eines Operationsfeldes ist die alkoholische Jodlösung von keinem anderen Desinfektionsmittel zu übertreffen, da die Wirkung sehr gut ist und schnell einsetzt. Bereits 5 Minuten nach dem Auftragen könnte die Jodlösung durch Spiritus abgewaschen werden. Auf diese Weise lassen sich auch das Hineinbringen von Jod in die Bauchhöhle bei Laparatomie und die Adhäsionsbildung verhindern. Nur wenn eine Überempfindlichkeit gegen Jod besteht, sollte ein anderes Desinfektionsmittel für den beschriebenen Zweck verwendet werden. Eine echte Überempfindlichkeit mit schweren Schocksymptomen, Fieber und Hauteruptionen ist außerordentlich selten; häufiger dagegen reagiert die Haut gegenüber Tinctura Jodi: An der Applikationsstelle treten Schuppung und Bläschenbildung auf.

Bei akzidenteller, oraler Vergiftung mit Jodtinktur stehen Reizsymptome des Gastrointestinaltraktes im Vordergrund. Die Diagnose wird durch die Braunfärbung der Mund- und Rachenschleimhaut erleichtert. Nach Resorption können Kreislaufkollaps und Nierenschädigung auftreten. Als Antidot sind Natriumthiosulfat 10 bis 20 g per os (dadurch Reduktion des elementaren Jod zum Jodid-Ion) und Stärke (Einlagerung von Jod unter Blaufärbung) geeignet. Die resorptive Vergiftung erfordert symptomatische Therapie (eventuell auch Natriumthiosulfat intravenös).

Chlor

Chlorgas (Cl_2) hat einen sehr starken keimtötenden Effekt (Verdünnung 1:10⁷ ist für eine Reihe von Bak-

¹ Methylparaben, Nipagin®

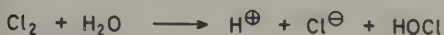
² Propylparaben, Nipasol®

³ Mandelamine® (Mandelsaures

Hexamethylenetetramin)

⁴ Fungichthol®

terien in 30 Sekunden tödlich), der zur Wasserdesinfektion ausgenutzt werden kann. Beim Einleiten von Chlorgas in Wasser entsteht unter anderem unterchlorige Säure:



Die unterchlorige Säure ist in ihrer undissoziierten Form stark bakterizid; außerdem zerfällt sie langsam unter Abgabe eines Sauerstoffatoms (naszierender Sauerstoff im Gegensatz zum Sauerstoffmolekül O_2), das ebenfalls keimtötend wirkt. Die Reaktion, die der desinfizierenden Wirkung des Chlors zugrunde liegt, ist die Umwandlung von Aminogruppen der Eiweiße in Chloramingruppen. Zur Wasserentkeimung (Trinkwasser, Badeanstalten) sind Verdünnungen von Chlor von etwa 1:2000000 genügend.

Die Verwendung von Chlorgas oder unterchloriger Säure ist auf die obengenannte Anwendung beschränkt. Substanzen dagegen, die langsam und ständig unterchlorige Säure und damit auch Chlor freisetzen, haben einen viel weiteren Anwendungsbereich. Solche HOCl-freisetzende Verbindungen sind zum Beispiel *Chloramine* der allgemeinen Formel:



Tosylchloramid (p-Toluolsulfonchloramid)¹ ist relativ gut wasserlöslich, es wird in 0,05- bis 0,25%iger Lösung für die Anwendung auf Schleimhäuten (Blasen- und Vaginalspülungen, Munddesinfektion) benutzt. Die Konzentration zur Händedesinfektion beträgt 0,25 bis 0,5%, in Salben oder Streupudern 5 bis 10%. *Halazon* (N,N-Dichlor-p-carboxy-benzolsulfonamid) ist besonders gut anwendbar zur Sterilisierung von Trinkwasser. In der Verdünnung 1:250000 werden die Wasserkeime in 1 Stunde abgetötet, das heißt, eine Tablette mit 4 mg genügt zur Sterilisierung von 1 l Wasser.

Oberflächenaktive Substanzen, Detergentien

Enthält ein Molekül *hydrophile* und *hydrophobe* Gruppen, so sammelt es sich an Grenzschichten in

geordneter Form an und beeinflusst damit die physikalischen Eigenschaften dieser Grenzflächen. Da Zellmembranen aus Lipoiden und Proteinen bestehen, ist es verständlich, daß Moleküle mit starken hydrophoben und hydrophilen Gruppen die physikochemischen Strukturverhältnisse von Zellmembranen zu verändern vermögen. Wenn auch der Wirkungsmechanismus im einzelnen nicht bekannt ist, so scheint doch eine *Leckbildung*, die zum Verlust von Enzymen, Coenzymen und Stoffwechselzwischenprodukten führt, der entscheidende Eingriff zu sein. – Die in der Medizin verwandten oberflächenaktiven Desinfizienten werden auch als *Invertseifen* bezeichnet. Dieser Terminus kommt folgendermaßen zustande: Bei einer „normalen“ Seife liegt die langkettige Fettsäure als Anion vor, in diesen oberflächenaktiven Substanzen ist der langkettige Rest im Kation enthalten (s. die Formeln); die Verhältnisse sind also invert!

Die Invertseifen werden im Konzentrationsbereich 1:20000 bis 1:1000 (bis 1:100) je nach Verwendungszweck benutzt. *Viele Keime*, vor allem *grampositive*, werden *sicher abgetötet*; *Sporen*, *Pilze*, *Viren* und auch *Tuberkelbakterien* werden *nicht mit Sicherheit* erfaßt. Die *Wirksamkeit* ist außerdem stark vom Milieu abhängig: alkalisches Milieu begünstigt, Seifen (anionische oberflächenaktive Substanzen) hemmen die Wirkung. In Gegenwart von Serum, Eiter, Eiweiß etc. verlieren die Invertseifen ebenfalls ihren Effekt. Der große Vorteil dieser Substanzgruppe liegt in der geringen lokalen und Systemtoxizität!

Die Invertseifen finden ausgedehnte Verwendung zu Wund- und Vaginalspülungen, zur Händedesinfektion sind sie nur *bedingt brauchbar*. *Sterile Instrumente* können in Invertseifenlösungen aufbewahrt werden, falls Sporen und Pilze nicht nachträglich hineingelangen können. Folgende Substanzen haben sich für die genannten Zwecke bewährt: *Benzalkonium*² (Alkyl-dimethyl-benzylammoniumchlorid, der Alkylrest ist eine Mischung aus $-\text{C}_8\text{H}_{17}$ bis $-\text{C}_{18}\text{H}_{37}$) und *Phenododecinium*² (s. Formel). Als Beispiel für Verbindungen, die statt eines quaternisierten Stickstoffs ein entsprechendes Phosphoratom im hydrophi-

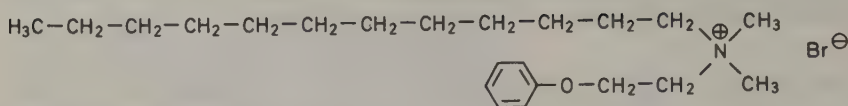
¹ Zephirol®

² Bradosol®

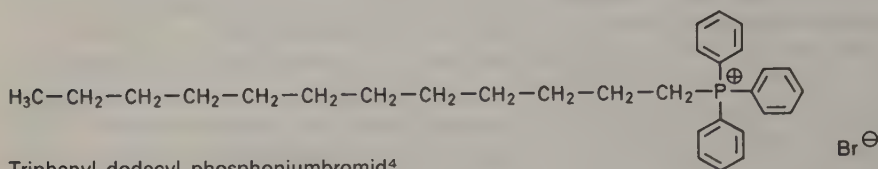
¹ Chloramin T®, Clorina®

Hydrophobe Seite

Hydrophile Seite

Phenododeciniumbromid³

(β -Phenoxyäthyl)-dimethyl-dodecyl-ammonium-bromid

Triphenyl-dodecyl-phosphoniumbromid⁴

len Kern haben, sei das *Triphenyl-dodecylphosphoniumbromid*¹ genannt, das neben der antibakteriellen auch eine *antimykotische* Wirkung besitzt und damit bei Dermatomykosen indiziert ist. Die *Amphotenside* sind ähnlich wirksam wie Invertseifen, zum Beispiel 1-Dodecyl-1,4,7-triaza-octan-8-carbonsäure-HCl².

der Zystitisformen, ferner bei der Blenorrhoeophylaxe der Neugeborenen oder der Pinselung entzündeter Rhagaden usw. Silbernitrat wird auch in sehr verdünnten Lösungen zur Infektionsprophylaxe auf Brandwunden appliziert. Silber kann ohne den eiweißfällenden Effekt des *Argentum nitricum* als Protein-Silber-Verbindung¹ verwandt werden. Das kolloide Silber hat kaum noch adstringierende Wirkung.

Schwermetallsalze

Quecksilbersalze spielten früher als Desinfektionsmittel eine große Rolle. Ihre therapeutische Breite ist aber so gering und die Gefahr einer resorptiven Vergiftung so groß, daß sie völlig verlassen sind (s. „Quecksilbervergiftung“, S. 277). Quecksilber in organischer Bindung (über die Besonderheit des Alkylquecksilbers s. S. 278) hat eine herabgesetzte lokale und Systemgiftigkeit; das Molekül selbst und die langsam freigesetzten Mercurionen sind antiseptisch wirksam. Der Wirkungsmechanismus der keimschädigenden Wirkung beruht auf der Blockade SH-gruppenhaltiger Fermente. Die desinfizierende Wirkung von organischen Mercuriverbindungen wird nicht allzu günstig beurteilt. Verbindungen dieser Art sind zum Beispiel Merbromin⁵ und Phenylmercurinitrat; letzteres wird auch wegen seines spermiziden Effektes benutzt.

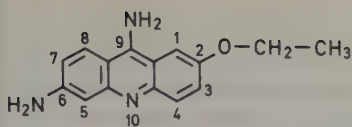
Silber hat in Form von Silbernitrat (*Argent. nitricum*) neben der adstringierenden und ätzenden eine bakterizide Wirkung, die ausgenutzt wird in Verbindung mit dem eiweißfällenden Effekt bei der Behandlung putri-

Acridin- und Chinolinderivate

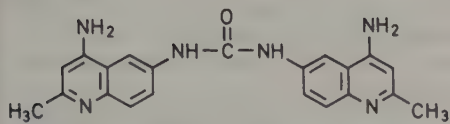
Acridinderivate sind bei relativer Ungiftigkeit gut desinfizierend wirksam. Diese gelben Farbstoffe sind vor allem geeignet zur Behandlung *infizierter Wunden* mit feuchten Verbänden, da sie besonders stark gegen eitererregende Kokken wirksam sind. Dieselbe Indikation besteht für das symmetrisch gebaute Chinolinderivat N,N'-Bis-[(2-methyl-4-amino-chinoly)-(6)]-carbamid². Das einfachere Chinolinderivat o-Hydroxy-chinolin³ hat einen geringeren Effekt. Das zur lokalen Therapie benutzte Acridinderivat Aethacridin³ ist in Verdünnung 1:5000 bis 1:1000 oder 1- bis 5%ig in Salbenform wirksam. Der genaue Wirkungsmechanismus dieser Substanzen ist unbekannt; es spricht einiges dafür, daß sie hemmend in die Atmungskette der Mikroorganismen eingreifen.

Halogenierte Hydroxychinolinderivate sind noch wirksamer. Sie sind als Mittel zur Prophylaxe und

¹ Myxal®⁴ Myxal®² Tego 103 S®⁵ Mercurochrom® = 2,7-Dibrom-4-hydroxy-mercuri-fluorescein³ Bradosol®¹ z. B. Targasin®² Surfen®³ Rivanol®

Aethacridin¹

2-Äthoxy-6,9-diaminoacridin

N,N'-Bis-[2-methyl-4-amino-chinoly-(6)]-carbamid²

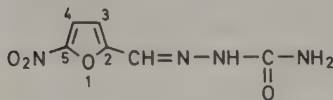
Therapie von Darminfektionen weit verbreitet³, von ihrer Anwendung ist abzuraten, zumal sie bei „Reisediarrhoe“ unwirksam sind. Diese Substanzen können bei langdauernder Zufuhr oder auch kurzfristig nach großen Dosen zu Polyneuropathien und Opticusatrophie führen. Besonders ist die Dosierung bei Kindern zu beachten.

Furanderivate

Die Einführung einer Nitrogruppe in Position 5 des Furanringes, der bereits in Position 2 einen Substituenten besitzt, führt zu Verbindungen mit bakterizider Wirkung.

Nitrofurazon wirkt bakteriostatisch bzw. bakterizid auf grampositive und -negative Keime; es hat keine fungizide Wirkung. In Gegenwart von Blut und Eiter wird der keimtötende Effekt vermindert. Bei Proteus- und Pyozyaneusinfektio-

nen ist es nicht sehr ausgeprägt wirksam. Ein Nachteil in der Behandlung mit Nitrofurazon ist die Neigung der Haut, im Laufe einiger Tage Überempfindlichkeitsreaktionen zu entwickeln, die Nitrofurazontherapie sollte nur äußerlich und nicht länger als 8 Tage durchgeführt werden sowie auf kleine Flächen beschränkt bleiben. Für die lokale Anwendung wird im allgemeinen eine 0,2%ige Lösung benutzt.

Nitrofurazon¹

5-Nitro-2-furaldehyd-semicarbazone

Nitrofurantoin² wird vom Darm gut resorbiert. Da ein großer Teil unverändert von der Niere ausgeschieden und dort angereichert wird, findet es als Harndesinfizienz Verwendung. Mit einer Reihe von Nebenwirkungen, u. a. peripherer Neuropathie, muß gerechnet werden, vor allen Dingen dann, wenn die Ausscheidung infolge Nierenschädigung verzögert ist. Allergische Reaktionen mit Fieber und schweren pulmonalen Erscheinungen kommen vor.

Tolnaftat³, Clotrimazol⁴

Tolnaftat hat gute antimykotische Wirksamkeit. Das Wirkungsspektrum von Clotrimazol scheint erheblich breiter zu sein. Beide Substanzen können daher mit Erfolg besonders bei Interdigitalmykosen verwendet werden.

¹ Furacin®² Furadantin® = N-(5-Nitro-2-furfuryliden)-1-aminohydantoin³ Tinaderm®, Tonofthal® = 2-Naphthyl-N-methyl-N-(3-tolyl)-thiocarbamat⁴ Canesten® = Bis-phenyl-(2-chlor-phenyl)-1-imidazolyl-methan¹ Rivanol®² Surfen®³ Enterosept®, Enterovioform®, Intestopan®, Mexaform®, Mexase®, Sterosan®

Insektizide

Im folgenden sollen aus der großen Gruppe der *Pestizide* nur die modernen Kontaktgifte besprochen werden. Sie beanspruchen neben der überragenden Bedeutung, die sie für die Insektenbekämpfung besitzen, ein sehr großes toxikologisches Interesse. Es handelt sich um chlorhaltige Verbindungen und um Phosphorsäureester. Gemeinsam ist beiden Gruppen, daß sie von den Arthropoden durch deren äußere Bedeckung (Chitinhülle) aufgenommen werden und das Nervensystem vergiften.

Chlorphenothan = DDT

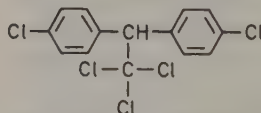
Chlorphenothan hat eine *sehr starke insektizide* Wirkung, die tödliche Dosis beträgt etwa 10^{-9} g/g Fliege, das heißt etwa 10^{-11} g pro Fliege. Dementsprechend gering ist die Menge Chlorphenothan, die auf Wandflächen etc. aufgesprüht sein muß, sie liegt bei 0,001 mg/cm². Beim Kontakt der Fliegenfüße mit einer so präparierten Fläche wird genügend Substanz aufgenommen, um das Tier zu töten. Die Schnelligkeit, mit der der Tod nach einem Erregungsstadium eintritt, hängt von der aufgenommenen Menge ab; auch bei hohen Dosen dauert dies Stunden. Die toxische Wirkung beruht wahrscheinlich auf einer Störung der Ionenpermeabilitäten während des Erregungsvorganges im Nerven.

Neben Fliegen und Mücken sind auch die menschlichen *Ektoparasiten*, Läuse, Flöhe und Wanzen, empfindlich gegen Chlorphenothan. Es wird zur Bekämpfung der Läuse und Flöhe als 5%iges Pulver oder zum Imprägnieren der Kleidung in 0,2%iger Emulsion verwendet. Zur Wanzenvernichtung muß eine 5%ige Lösung auf Wände, Tapeten, Möbel etc. gesprüht werden.

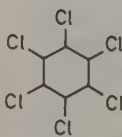
Für *Säugetiere* und den *Menschen* ist Chlorphenothan akut relativ ungiftig. Dies liegt zum Teil daran, daß Chlorphenothan von der Haut nicht und vom Darm her nur langsam resorbiert wird. Nur wenn es in organischen Lösungsmitteln gelöst ist, kann eine perkutane Resorption größeren Ausmaßes stattfinden. Da Chlorphenothan schlecht wasserlöslich, dagegen gut fettlöslich ist, wird es im Organismus vorwiegend im Fettgewebe gespeichert. Die Ausscheidung erfolgt im Laufe von Monaten hauptsächlich in Form der Dichlordiphenyllessigsäure; Chlorphenothan kumuliert also. Da es unverändert mit der Milch ausgeschieden wird, muß darauf geachtet werden, daß Kühe kein chlorphenothanhaltiges Futter bekommen. Auch Frauenmilch enthält mitunter nicht tolerable Konzentrationen an Chlorphenothan.

Die Mengen an Chlorphenothan, die beim Menschen akute *Vergiftungssymptome* auslösen, liegen bei 10 bis 20 g per os (ca. 0,2 bis 0,4 g/kg, vgl. damit die Giftigkeit des Chlorphenothan bei Insekten!). Die täglich mit der Nahrung zugeführte Menge ist in den letzten Jahren beträchtlich gestiegen. Schon in geringen Dosen ruft Chlorphenothan eine Enzyminduktion in der Leber hervor. Die Substanz ist in der Natur chemisch stabil und wird auf Grund ihrer Lipoidlöslichkeit in der Nahrungskette immer stärker angereichert, an deren Ende der Mensch steht. Die Vergiftungserscheinungen selbst sind recht uncharakteristisch. Selbst aus Tierversuchen geht hervor, daß höhere psychische Leistungen und Verhaltensweisen zuerst betroffen werden. Bei Vergiftungen höheren Grades treten folgende Symptome auf: Müdigkeit, Abschwächung der Reflexe, Tremor, auch Krämpfe, schließlich Koma und Tod. Die Chlorphenothanvergiftung wird durch eine Diät verstärkt, die zu einer Verminderung des Fettgewebes führt.

In einigen Ländern u. a. in der BRD ist die Anwendung von Chlorphenothan bereits untersagt, zumal auch Gewässer und Trinkwasserquellen schon zu hohe Konzentrationen aufweisen. Siehe auch halogenierte Kohlenwasserstoffe S. 283. In den Ländern der Dritten Welt ist es aber zur Verhinderung sog. „vector diseases“ unentbehrlich. Weitere Verbindungen, die an Stelle von Chlorphenothan Verwendung finden, sind chlorierte Diene, wie Aldrin und Dieldrin.



Chlorphenothan
2,2-Bis-(p-chlor-phenyl)-1,1,1-trichloräthan
(Dichlor-diphenyl-trichloräthan = DDT)



Hexachlor-cyclohexan

Hexachlorcyclohexan

Diese Substanz (als γ -Isomeres) ist ebenso wie Chlorphenothan ein sehr wirksames Kontaktinsektizid. Die Wirkung beginnt schneller als nach Chlorphenothan,

auch sie besteht in einer vorübergehenden Erregung und anschließenden Lähmung des Nervensystems der Arthropoden. Während die insektizide Wirkung des Hexachlorcyclohexan ebenso stark ist wie die von Chlorphenothan, scheint die Giftigkeit für das Säugetier höher zu sein. Ein innerlicher Gebrauch von Hexachlorcyclohexan als Anthelminthikum verbietet sich daher. Über die Indikationen (Raumentwesung und Ektoparasitenbekämpfung) hinaus, die schon beim Chlorphenothan besprochen wurden, ist Hexachlorcyclohexan¹ ein sehr gutes Antiskabiesmittel (0,3%ige Emulsion).

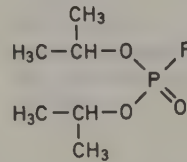
Der genaue *Wirkungsmechanismus* von Hexachlorcyclohexan ist nicht bekannt. Ebenso wenig kann erklärt werden, warum Insekten eine *Resistenz* gegen die Insektizide entwickeln. Obgleich beim Warmblüter die akute Vergiftung mit Konvulsionen einhergeht, ist die Reaktionsfähigkeit auf Krampfgifte für lange Zeit vermindert. Im übrigen ist die Substanz in bezug auf ihre chronische Giftigkeit wie Chlorphenothan zu beurteilen. Das chemisch nahe verwandte Hexachlorbenzol wird in großem Ausmaß als Saatbeiz-Fungizid verwendet. Bei Genuß von Korn, das mit dieser Verbindung zur Aussaat präpariert war, sind Massenvergiftungen vorgekommen (Porphyrinurie und Photosensibilisierung).

Phosphorsäureester

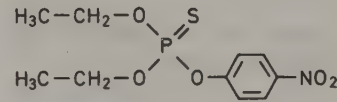
Die Phosphorsäureester sind auf Grund einer Hemmung der Cholinesterase recht toxisch, sie werden auch perkutan aufgenommen. Wegen ihrer Systemtoxizität spielen sie in der Human-

therapie kaum eine Rolle (eventuell lokale Anwendung am Auge als *indirekte Parasympathomimetika*). Da die „Organophosphate“ aber sehr starke insektizide Wirkungen besitzen, haben sie weite Anwendung als Pflanzenschutzmittel gefunden. Hieraus resultiert wiederum das ärztlich-toxikologische Interesse; denn Vergiftungen akzidenteller, suizidaler und krimineller Genese mit den Phosphorsäureestern sind relativ häufig.

Der *Wirkungsmechanismus*, der die Vergiftung bedingt, ist verhältnismäßig gut bekannt. Die Phosphorsäureester sind *Cholinesterasehemmstoffe*. Der Abbau des körpereigenen Acetylcholin wird verhindert, der Organismus vergiftet sich selbst. Wie im Abschnitt vegetatives Nervensystem



Fluostigmin
Di-isopropyl-fluor-phosphat (DFP)



Nitrostigmin¹
Diäthyl-p-nitrophenyl-thiophosphat

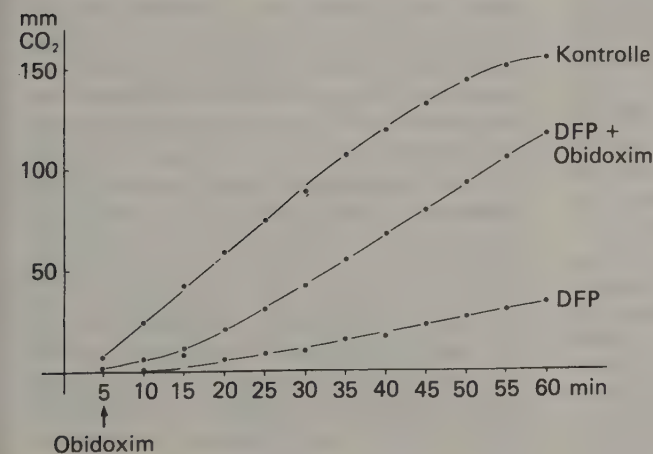


Abb. 52. Reaktivierung der DFP-vergifteten Acetylcholinesterase durch Obidoxim. Versuchsanordnung nach Warburg (manometrische Messung der Acetylcholin spaltung). Spaltung von Acetylcholin durch echte Cholinesterase (Meerschweinchenerythrozyten) = Kontrolle, Hemmung der Enzymaktivität durch Zusatz von Di-isopropyl-fluor-phosphat (DFP) 30 Minuten vor Versuchsbeginn $3 \cdot 10^{-6} \text{ m}$ = DFP-Kurve, Reaktivierung der mit DFP-vergifteten Esterase durch Zusatz von Obidoxim ($1 \cdot 10^{-4} \text{ m}$) zum Zeitpunkt 5 Minuten = DFP + Obidoxim-Kurve.

¹ Gammexan®, Jacutin®, Lindan®

¹ E 605®, Parathion®

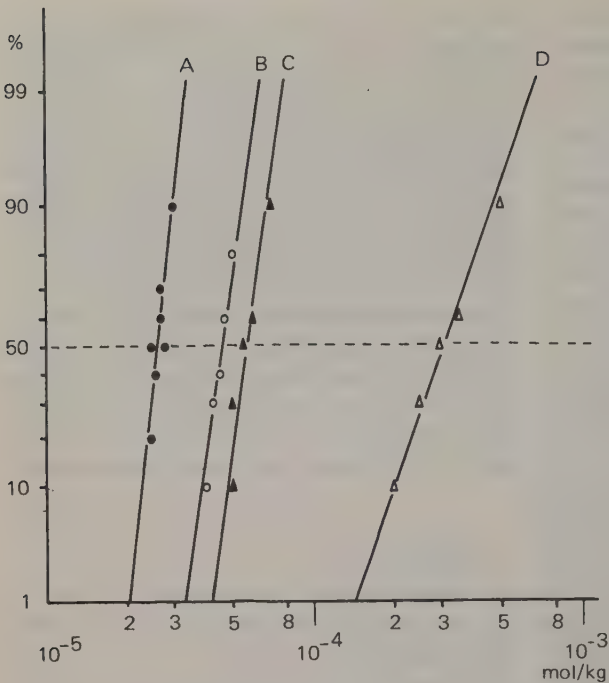


Abb. 53. Dosis-Letalitäts-Kurven. Diisopropyl-fluorophosphat (DFP) wurde Mäusen subkutan injiziert. Die Dosis ist in Mol/kg im logarithmischen Maßstab auf der Abszisse aufgetragen. Die Ordinate gibt den Prozentsatz der jeweils in einer Tiergruppe gestorbenen Individuen an. Jeder Punkt entspricht einer Gruppe von 10 Mäusen. Die Ordinate ist nach unten und oben hin so gedehnt, daß eine bei linearer Ordinate entstehende S-förmige Kurve (s. Abb. 60, S. 244) zu einer Geraden transformiert wird. A = DFP-Toxizität (Kontrolle), B = DFP-Toxizität nach Vorbehandlung mit Obidoxim (10 μ Mol/kg subkutan), C = DFP-Toxizität nach Vorbehandlung mit Atropin (10 μ Mol/kg subkutan), D = DFP-Toxizität nach Vorbehandlung mit Obidoxim und Atropin (je 10 μ Mol/kg subkutan). Beachte die Zunahme der DFP-Dosen, bei denen 50% der Tiere sterben (LD_{50}).

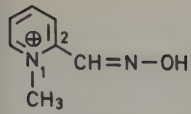
näher ausgeführt wurde, wird Acetylcholin in dem Augenblick von der Cholinesterase gespalten, in dem es mit den *zwei aktiven Zentren* der Esterase reagiert (s. S. 8).

Das esteratische Zentrum reagiert mit der Esterbindung im Acetylcholin; an dieser Stelle greifen die Phosphorsäureester ein. In ihnen ist jeweils eine Bindung des Phosphors so labil, daß der Phosphor sich unter Aufgabe dieser Bindung (z. B. der P-F-Bindung im Fluostigmin) mit dem Enzym verbindet. Das esteratische Zentrum der Cholinesterase wird damit phosphoryliert. Die Phosphorylierung des Zentrums entspricht der Acetylierung, die bei der enzymatischen Hydrolyse von Acetylcholin als Zwischenreaktion auftritt, und der Carbamyloierung bei Kontakt der Esterase mit Hemmstoffen vom Typ des Physostigmins. Die Dephosphorylierung erfolgt im Gegensatz zur Deacetylierung so langsam (Abb. 10), daß eine irreversible Schädigung des Ferments vorgetäuscht wird; denn dieses Zentrum steht nicht mehr für die Acetylcholinhydrolyse zur Verfügung. Acetylcholin ist nicht in der Lage, den Phosphorsäurerest vom Enzym zu verdrängen: Die Organophosphate sind also gegenüber Acetylcholin nichtkompetitive Hemmstoffe. Die Cholinesteraseaktivität erhöht sich erst wieder durch die physiologische Regeneration. So dauert es etwa 50 Tage, bis die Hirncholinesterase, und etwa 100 Tage, bis die Erythrozytencholinesterase vollständig regeneriert sind. Die Vergiftungssymptome verschwinden allerdings schon, wenn nur ein Bruchteil der normalen Fermentaktivität

wieder vorhanden ist. Einige als Insektizide verwendete Organophosphate dissoziieren spontan vom esteratischen Zentrum der Esterase, so daß die Vergiftungsdauer kürzer ist als bei irreversiblen Hemmstoffen.

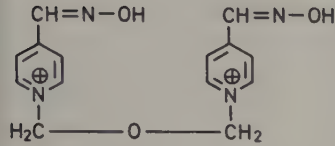
Es gelingt mit Substanzen vom Oximtyp, schon vergiftete Acetylcholinesterase wieder zu reaktivieren (Abb. 52), nicht dagegen die unspezifische Cholinesterase des Serums. Allerdings hängt das Ausmaß der Reaktivierung davon ab, wie lange Hemmstoff und Cholinesterase in Kontakt gestanden haben; ferner von den chemischen Eigenschaften des betreffenden Phosphorsäureesters. Nach Bildung des Esterase-Hemmstoff-Komplexes werden bei einem Teil der Verbindungen Alkylreste abgespalten („Alterung“), dieser gealterte Komplex läßt sich dann nicht mehr reaktivieren. Es besteht die Tendenz, als Insektizide Cholinesterase-Hemmstoffe zu verwenden, die nur langsam und mäßig altern, als Kampfstoffe Substanzen zu entwickeln, die besonders rasch altern, so daß bei einer Vergiftung die Reaktivierung nicht möglich ist. Die Reaktivatoren lagern sich zuerst mit dem positiv geladenen Stickstoff an das anionische Zentrum der Esterase an (s. S. 10). Die Aldoxim-Seitenkette gelangt dadurch in unmittelbare Nähe des phosphorylierten esteratischen Zentrums. Jetzt erfolgt eine Umphosphorylierung und Freigabe der Cholinesterase. Als Beispiel für *Cholinesterasereaktivatoren* seien Pralidoxim (PAM) und Obidoxim¹ genannt.

¹ Toxogonin®



Pralidoxim

2-Pyridinaldoximmethyljodid (PAM), 1-Methyl-2-aldoximpyridiniumjodid



Obidoxim

Bis-(4-pyridinium-4-aldoxim-1-methyl)-äther

Bei Säugetier und Mensch besteht die Vergiftung mit den Phosphorsäureestern in einer Überschwemmung des Organismus mit körpereigenem Acetylcholin. Dementsprechend finden sich am vegetativen Nervensystem Symptome der muscarin- und der nicotinartigen Acetylcholinwirkung. Die motorischen Endplatten haben einen Überschuß an Acetylcholin, und das Zentralnervensystem zeigt ebenfalls eine Acetylcholinvergiftung. Somit entstehen folgende Symptome (je nach Schwere der Vergiftung): Parasympathikuserregung mit Diarrhoeen, unfreiwilligem Harnabgang, starker Drüsensekretion (Speichel- und Tränendrüsen etc.), Bradykardie, Schweißausbrüchen, Miosis und erhöhter Bronchialsekretion mit Bronchokonstriktion; die Skelettmuskulatur zeigt faszikuläre Zuckungen; die Störungen des Zentralnervensystems äußern sich in Krämpfen und Atemlähmung. Der Tod tritt infolge von Lungenödem und zentraler wie peripherer Atemlähmung ein.

Die Therapie der Phosphorsäureestervergiftung erfordert: 1. die Überschwemmung des vegetativen Systems mit Acetylcholin durch sehr große Gaben von Atropin (Tagesdosen 30 bis 100 bis 350 mg!, eventuell wochenlang je nach wechselndem Bedarf) zu kompensieren (Abb. 53 und 54), 2. künstliche Beatmung, 3. zentral ausgelöste Krämpfe durch dämpfende Mittel, wie Diazepam¹, Hexobarbital², zu unterbrechen. 4. die Acidose durch Trispuffer und NaHCO₃ zu bekämpfen, 5. das drohende und eingetretene Lungenödem symptomatisch zu behandeln und 6. eine Reaktivierung der Cholinesterase (Abb. 52). Die Reaktivatoren sind nicht gegen alle lang-

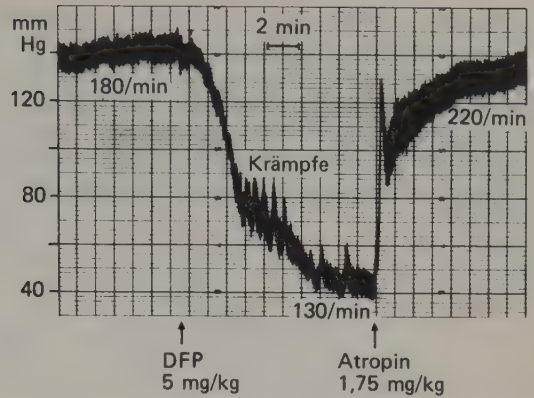


Abb. 54. Wirkung von Atropin auf den Blutdruckeffekt von Di-isopropyl-fluorophosphat (DFP). Der Blutdruck der Katze wurde blutig mittels Druckaufnehmer auf einem Direktschreiber registriert. DFP und Atropin wurden intravenös injiziert. Nach DFP-Gabe sinkt der Blutdruck ab, die Herzfrequenz fällt (siehe Werte an der Kurve) und es treten Krämpfe auf. Nach Injektion von Atropin normalisieren sich Blutdruck und Herzfrequenz.

sam alternden Organosphosphate wirksam. Bei einigen Insektiziden können die Vergiftungssymptome sogar verstärkt werden. Bei Ausbleiben des Erfolges dürfen Reaktivatoren nicht weiter zugeführt werden. Atropin muß in jedem Fall gegeben werden.

Es existiert eine große Anzahl von Phosphorsäureestern mit Hemmwirkung auf die Cholinesterase. In der Formelsammlung sind zwei typische Vertreter des langsam alternden Typs, nämlich Fluostigmin und Nitrostigmin, abgebildet. Sie sind „relativ harmlos“ (1 bis 2 mg/kg letal), verglichen mit dem sofort alternden Kampfstoff (Nervengas) Soman (Methyl-fluor-phosphorsäurepinakolyl-ester).

Hier mag noch auf Befunde hingewiesen werden, die dafür sprechen, daß Nitrostigmin nicht die eigentlich giftige Substanz darstellt. Erst im Organismus wird der zweiwertige Schwefel durch ein Atom Sauerstoff ersetzt, und damit entsteht der wirksame Cholinesterasehemmstoff (Diäthyl-p-nitrophenylphosphat)¹. Dieses Verhalten ist ein Beispiel für den Begriff der „Giftung“.

Es sei erwähnt, daß auch Cholinesterase-Hemmstoffe anderer chemischer Natur und dementsprechend differentem Wirkungsmechanismus, nämlich Methylcarbamate, als Insektizide eingesetzt werden. Nach ihrer Ausbringung sind sie recht labil, so daß kurze Warte-

¹ Valium® ² Evipan-Natrium®

¹ E 600®, Mintacol®

zeiten bis zur Verwendung der Frucht und geringere Rückstandsbildung resultiert. Die Methylcarbamate (u. a. Carbaryl¹) carbamyloieren das esteratische Zentrum der Cholinesterase (vergleichbar den indirekten Parasympathomimetika). Die Therapie einer Vergiftung beschränkt sich auf die Zufuhr von Atropin, die Reaktivatoren sind bei dieser Art von Vergiftung sinnlos.

¹ Sevin®

Arachnizide

Die Anwendung dieser Arzneimittelgruppe beschränkt sich bei uns auf die Bekämpfung des Skabieserregers *Acarus scabiei*, einer Milbenart. Wie oben schon erwähnt, ist auch Hexachlorcyclohexan ein gutes Mittel. Ebenfalls gut wirksam ist die ölige Flüssigkeit Benzylbenzoat, am besten in Form einer 25%igen Lotio. Ferner kann noch das schwefelhaltige Mesulfen¹ angewandt werden.

¹ Mitigal® = 2,6-Dimethylthianthren

Antimikrobielle Wirkstoffe (Chemotherapeutika und Antibiotika)

Schon bald nach der Entdeckung der Bakterien setzten die Versuche ein, Mittel zu finden, mit denen Bakterien abgetötet oder wenigstens im Wachstum gehemmt werden könnten. Die ersten Desinfizienten bzw. Antiseptika, wie Phenole oder Sublimat, hatten zwar den gewünschten Effekt, waren aber nur außerhalb des lebenden Körpers brauchbar; denn nach enteraler oder parenteraler Zufuhr wurde gleichzeitig mit den Mikroorganismen auch der Wirtsorganismus geschädigt. Erst die Berücksichtigung des für bestimmte Erreger spezifischen Stoffwechsels konnte weiterführen. Dabei dürfte im Idealfall der Stoffwechsel der Zellen des Wirtsorganismus gar nicht gestört werden. Es gibt bereits eine große Zahl von chemischen Stoffen mit den gewünschten Eigenschaften, die diesem Ziel mehr oder weniger nahekommen. Wenn sie vom Chemiker synthetisiert werden, so werden die *Chemotherapeutika*, wenn sie (wenigstens primär) Stoffwechselprodukte von „Mikroorganismen“ darstellen, so werden sie *Antibiotika* genannt. Daraus geht hervor, daß beide Gruppen sich in der Wirkung grundsätzlich nicht unterscheiden; das heißt, beide Gruppen greifen irgendwo in den Stoffwechsel des Mikroorganismus ein. Wenn dadurch die weitere Vermehrung der Erreger gehemmt wird, so spricht man von bakteriostatischer Wirkung, bei einer Abtötung von bakterizider Wirkung. Meistens spielt es keine Rolle, ob ein Mittel in höheren Konzentrationen auch bakterizid wirken kann, weil eine Hemmung der Vermehrung der

Erreger im allgemeinen für den therapeutischen Effekt ausreicht. Die Infektion wird dann durch die „Abwehrkräfte“ des Organismus überwunden. Immer dann, wenn befürchtet werden muß oder festgestellt wird, daß überlebende Erreger aktiv bleiben oder wieder werden, sind bakterizide Mittel indiziert.

Nach dem *Wirkungsmechanismus* lassen sich Chemotherapeutika und Antibiotika in verschiedene Gruppen einteilen (Abb. 55):

1. Beeinflussung der Zellschale.

- a) Interferenz mit der Synthese von Zellwandbestandteilen: Penicilline, Cephalosporine, Bacitracin, Cycloserin.
- b) Steigerung der Cytoplasmamembran-Permeabilität (zu vergleichen mit Detergentien): Polymyxine und die fungiziden Substanzen Nystatin und Amphotericin.

2. Hemmung der Proteinsynthese.

- a) Komplexbildung mit der DNS und damit Hemmung der m-RNS-Synthese: Actinomycin
- b) Hemmung der Aminoacyl-t-RNS-Anlagerung an die Ribosomen: Tetracycline
- c) Verminderung der Affinität der Aminoacyl-t-RNS-Bindungsstelle für aktivierte Aminosäuren. Gleichzeitige Anlagerung falscher Amino-acyl-t-RNS-Moleküle: Streptomycin und andere Aminoglycoside. Die Folge ist eine partielle Hemmung der Aminoacyl-t-RNS-Anlagerung und die

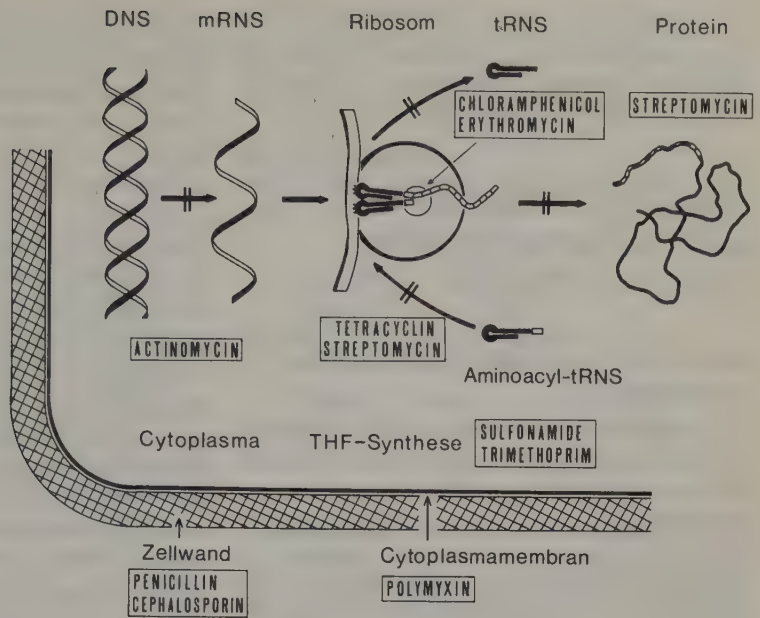


Abb. 55. Schematische Darstellung der zellulären Wirkorte von Antibiotika und Chemotherapeutika. Dargestellt sind die Zellschale, die verschiedenen Stufen der Proteinsynthese und die Tetrahydrofolsäuresynthese (THF) im Zytoplasma eines Mikroorganismus. Die einzelnen Pharmaka sind benachbart dort eingezeichnet, wo ihr Angriffspunkt lokalisiert ist.

Synthese von Proteinen mit falscher Aminosäurefrequenz.

- d) Hemmung der Peptidyl-transferase-Aktivität der Ribosomen (Peptidsynthetase). Das Peptid bleibt am Ribosom gebunden: Chloramphenicol, Erythromycin.

3. Interferenz mit wichtigen Stoffwechselvorgängen:

Hemmung der Tetrahydrofolsäuresynthese: Sulfonamide, Trimethoprim.

Verständlicherweise wirken die Substanzen, welche die Zellschale beeinflussen, auch bakterizid, während dazu im Gegensatz die Pharmaka, welche in Proteinsynthese und sonstige Stoffwechselvorgänge hemmend eingreifen, Bakteriostatika sind. Weiterhin ergibt sich aus den verschiedenen Wirkungsmechanismen, daß die mit der Synthese der Zellwand interferierenden Antibiotika nur auf wachsende Zellen einwirken können. Eine gleichzeitige bakteriostatische Behandlung (z.B. mit Tetracyclinen) behindert demnach die Wirkung der anderen Gruppe (z.B. Penicillin). Auf der anderen Seite können sich die

Effekte von Substanzen mit gleichartigem Wirkungsmechanismus gegenseitig verstärken.

Neben dieser allgemeinen Einteilung ist es notwendig, die Spezifität der einzelnen Substanzen zu berücksichtigen. So wirkt zum Beispiel Penicillin vorwiegend nur auf grampositive Bakterien (ferner auf die gramnegativen Gonokokken und Meningokokken) und Spirochäten, dagegen Isoniazid nur auf Tuberkelbakterien. Im Gegensatz zu Penicillin, das nur wenige Erregergruppen und Isoniazid, das nur einen Erreger beeinflussen kann, gibt es Antibiotika, die eine größere Zahl von Erregergruppen hemmen können, zum Beispiel die Tetracycline. Sie werden deshalb „Breitspektrumantibiotika“ genannt. Innerhalb der letzten Jahrzehnte sind so viele verschiedene Substanzen gewonnen worden, daß es jetzt möglich ist, nahezu alle klassischen Infektionskrankheiten außer Virusinfektionen erfolgreich zu bekämpfen. Leider sind aber unter dieser Behandlung neue Formen von Erregern aufgetreten, die früher keine Rolle spielten. Dabei handelt es sich um Erreger, deren Stoffwechsel durch die Therapeutika nicht oder nicht mehr beeinträchtigt

wird. Es wird also auch in Zukunft immer wieder nötig sein, neue wirksame Stoffe aufzufinden (Näheres s. unten bei „Resistenzentwicklung“).

Allgemeine Gesichtspunkte zur Behandlung mit Antibiotika (und Chemotherapeutika)

Beurteilung der praktischen Brauchbarkeit von Antibiotika

Die antibakterielle Wirkung und auch der spezifische Effekt gegen bestimmte Erregerarten lassen sich *in vitro* bestimmen. Hierzu wird die zur Hemmwirkung oder Abtötung eben ausreichende Konzentration des Wirkstoffes ermittelt. Es handelt sich dabei um die „minimale Hemmkonzentration“. Diese Größe wird in Beziehung gesetzt zur notwendigen „Wirkstoffkonzentration *in vivo*“. Um sie zu erreichen, ist das Verhalten des Wirkstoffes bei Aufnahme, Resorption, Ausscheidung, ferner der Grad der Inaktivierung, das Eindringen in bestimmte erkrankte Gewebe zu berücksichtigen. Weiterhin ist von entscheidender Bedeutung, in welchem Ausmaß diese Wirkstoffe an Plasmaproteine gebunden sind, nur der freie Anteil steht für antibakterielle Wirkung zur Verfügung. Selbst innerhalb einer Gruppe von nahe verwandten Substanzen kann die Bindung an die Bluteiweißkörper erheblich differieren (s. z. B. Penicillin, S. 216). Ein weiterer begrenzender Faktor ist die Toxizität der Substanz. Praktisch brauchbar sind demnach nur Verbindungen, bei denen die antibakteriell wirksame Konzentration *in vitro* niedriger ist als die *in vivo* erreichbare.

Es gibt auch Fälle, bei denen eine *in-vitro*-Bestimmung der antibakteriellen Wirkung nicht möglich ist, weil die eigentlich wirksame Substanz aus der Muttersubstanz erst *in vivo* entsteht. Der chemotherapeutische Effekt läßt sich dann nur im Tierversuch feststellen. Gerade zu den ersten Chemotherapeutika gehörten derartige Stoffe, wie zum Beispiel das erste Antisiphilitikum Arsphenamin¹ und das erste Sulfonamid Sulfachrysoidin². Alle Antibiotika sind dagegen *in vitro* wirksam.

¹ Salvarsan®

² Protosil®

Synergismus

Die Annahme, daß eine Kombination von zwei Antibiotika zu einem *synergistischen Effekt* führen müßte, trifft meistens nicht zu. In einigen Fällen läßt sich sogar ein mehr oder weniger starker *Antagonismus* zweier Antibiotika feststellen. Praktisch spielen Kombinationen keine Rolle (s. jedoch S. 213 und 225). Häufig wird gerade bei Antibiotika-Kombinationen statt von Additionen fälschlicherweise von Potenzierungen gesprochen. Bei einer Potenzierung müßte der Effekt beider Mittel zusammen größer sein, als bei einer Addition der Einzeleffekte zu erwarten wäre (s. S. 258). Präparate mit zwei antiinfektiösen Wirkstoffen sind fast immer abzulehnen, da das fixe Dosenverhältnis es nicht gestattet, die spezielle Empfindlichkeit des betreffenden Keimes zu berücksichtigen, und die Gefahr einer toxischen Nebenwirkung vergrößert wird.

Resistenzentwicklung

Es gibt nicht nur Bakterienarten, die auf Grund ihres besonderen Stoffwechsels gegen ein Antibiotikum primär resistent sind, sondern auch solche, die erst nach mehr oder weniger langer Berührung mit dem Antibiotikum resistent geworden sind. Dabei handelt es sich wohl meistens nicht um *Resistenzentwicklung* der gesamten Population des Stammes durch Mutation, sondern um die Auslese einiger bereits vorhandener *primär resistenter Erreger*, die sich dann weiter ungehemmt vermehren können („Hospitalismus“). Diese Erscheinung ist häufiger bei Antibiotika zu beobachten (z. B. Staphylokokken gegen Penicillin), kommt aber auch bei Chemotherapeutika vor (z. B. Gonokokken gegen Sulfonamide). Die Resistenz von Staphylokokken gegen Penicillin läßt sich durch ein von diesen Erregern produziertes penicillinzerstörendes Ferment, die Penicillinase, erklären. Die schon nach einer oder einigen Injektionen von Streptomycin beobachtete Resistenz mancher Erreger ist wohl auf eine Mutation zu beziehen.

Änderungen des Erbmaterials von Bakterien können auch durch parasexuelle Mechanismen zustande kommen, das heißt eine Übertragung von genetischer Information von Zelle zu Zelle. Auch hier muß die Entwicklung resistenter Stämme durch den zusätzlichen Selektionsdruck der Chemotherapeutika befürchtet werden. Schließlich ist noch eine infektiöse Resistenz möglich, bei der Resistenz-(R)-Faktoren von Zelle zu

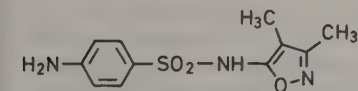
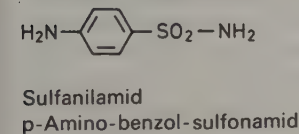
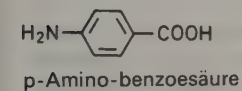
Zelle übertragen werden. Dabei können zum Beispiel Mehrfachresistenzfaktoren von harmlosen *E. coli* in vivo auf Salmonellen oder Shigellen gelangen, so daß diese dann gegen mehrere Chemotherapeutika resistent sind.

Sulfonamide

Die als Chemotherapeutika verwendeten Sulfonamide sind Derivate des Sulfanilamid. Aus der ersten in die Therapie eingeführten Substanz dieser Gruppe, Sulfachrysoidin¹, wurde im Körper die wirksame Substanz Sulfanilamid frei gemacht. Es hat sich gezeigt, daß die Wirkungen des anfangs neben Sulfachrysoidin verwendeten Sulfanilamid durch Substitutionen in der Amidogruppe beträchtlich verstärkt wurden. Vor allem wird dies durch die Einführung eines heterozyklischen Ringes, insbesondere des Pyrimidin, erreicht. Während ein Vergleich der Wirkungsspektren dieser Sulfonamide untereinander keine bemerkenswerten Differenzen erkennen läßt, haben sich doch in bezug auf Löslichkeit, Resorbierbarkeit und Ausscheidungsgeschwindigkeit einige wesentliche, für die Therapie ausnutzbare Unterschiede ergeben.

Bei weiteren Abwandlungen des Sulfonamidmoleküls sind unter Verlust der antibakteriellen Wirkungen Substanzen mit zum Teil völlig neuen Effekten entstanden, zum Beispiel orale Antidiabetika, Carboanhydrasehemmstoffe bzw. Saluretika, ferner auch Substanzen, welche die Sekretion der Nierentubuli blockieren können (Probenecid).

Von der sehr großen Zahl der synthetisierten Sulfonamide sollen hier nur einige genannt werden:

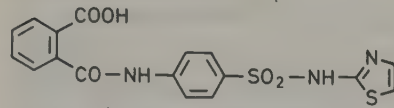


5-(p-Amino-benzol-sulfonamido)-3,4-dimethylisoxazol

¹ Prontosil®

² Gantrisin®

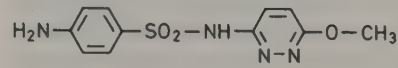
schwer resorbierbar



Phthalylsulfathiazol¹

2-(N-Phthalyl-p-amino-benzol-sulfonamido)-thiazol

Langzeitpräparat



Sulfamethoxy-pyridazin²

3-(p-Amino-benzol-sulfonamido)-6-methoxy-pyridazin

Wirkungsmechanismus der Sulfonamide

Alle Sulfonamide üben ihre **bakteriostatische Wirkung** auch in vitro aus. p-Aminobenzoessäure wird von einigen Bakterien als Wachstoffsstoff benötigt, den sie in das Molekül der Folsäure (s. Formel S. 65) einbauen. Sulfonamide besetzen auf Grund ihrer chemischen Verwandtschaft mit p-Aminobenzoessäure deren Reaktionsorte, so daß die Synthese der für die **Vermehrung der Bakterien notwendigen Folsäure** unterbleibt (Abb. 56). Nur wenn Bakterien keinen Bedarf an Folsäure haben oder die Folsäuresynthese nicht durchführen, sind sie resistent gegen Sulfonamide. Die Folsäuresynthese wird von tierischen Zellen nicht durchgeführt, daher muß Folsäure als Vitamin von außen zugeführt werden. Eine Störung der Grundfunktion der Zellen ist nach Sulfonamiden deshalb nicht zu erwarten.

Aufnahme und Verteilung

Die meisten für orale Gaben gebräuchlichen Sulfonamide werden *rasch* und *vollständig* vom Magen-Darm-Kanal *resorbiert*. Das Maximum der Blutkonzentration ist nach Sulfisomidin³ in ca. 4 Stunden, nach Sulfisoxazol⁴ in ca. 2 Stunden erreicht. Einige Sulfonamide werden *fast gar nicht resorbiert*. Sie werden absichtlich bei bakteriellen Infektionen des Darmes angewandt, um dort

¹ Taleudron®

² Lederkyn®, Kynex®

³ Aristamid®, Elkosin® = 6-(p-Amino-benzol-sulfonamido)-2,4-dimethyl-pyrimidin

⁴ Gantrisin®

lokal bakterio­statisch zu wirken. Dazu gehören Sulfaguanidin¹ und Phthalsulfathiazol.

Die Blutkonzentrationen sind von der Dosis und der Geschwindigkeit der Elimination abhängig. Obgleich sich die Sulfonamide in allen Körperflüssigkeiten finden, sind doch bei verschiedenen Substanzen Unterschiede bemerkbar, die vor allem auf einer verschieden starken Bindung der Sulfonamide an Albumine des Plasma beruhen. Dieser nicht ultrafiltrierbare Anteil ist bakterio­statisch unwirksam und geht nicht in den Liquor cerebrospinalis über. Da bei jedem Sulfonamid nur ein bestimmter Anteil an Eiweiß gebunden ist, wird nach Elimination freier Substanz durch die Nieren jeweils wieder gebundenes Sulfonamid freigegeben.

Ein weiterer Anteil, der gleichfalls bei den verschiedenen Stoffen unterschiedlich ist, wird im Organismus, vorwiegend in der Leber, acetyliert. Die Acetylierung erfolgt an der Aminogruppe; diese Produkte sind bakterio­statisch unwirksam. Für den praktischen Gebrauch sind Präparate vorzuziehen, deren nichteiweißgebundener und nichtacetylierter Anteil möglichst hoch ist.

Bakterio­statisch wirksame Blutkonzentrationen liegen bei 50 mg/l, mit sicherer Wirkung bei 100 bis 150 mg/l. Dabei ist zu bedenken, daß die Konzentrationen am Orte der Infektion durch anatomische Besonderheiten oft nicht die Blutkonzentrationen erreichen.

Ausscheidung

Die Sulfonamide werden vollständig durch die Nieren eliminiert. Sie werden dabei nicht nur filtriert, sondern auch zum Teil durch aktive tubuläre Sekretion ausgeschieden. Dadurch kann es zu einer beträchtlichen Konzentrierung der Sulfonamide bzw. ihrer Acetylierungsprodukte in den Harnkanälchen mit unter Umständen schweren Folgen kommen (Näheres s. „Nebenwirkungen“). Die Geschwindigkeit der Ausscheidung ist bei verschiedenen Substanzen dieser Gruppe sehr verschieden. Bei den zuerst in die Therapie eingeführten Sulfonamiden geht die Ausscheidung so schnell vor sich, daß zur Erhaltung eines gleichmäßigen Blutspiegels eine 4– bis 6stündige Wiederholung der Zufuhr nötig ist. Dagegen werden die jetzt oft gebräuchlichen Sulfonamide mit langer Wirkungs­dauer so langsam durch die Nieren ausgeschieden, daß nach einer Anfangsdosis von 1 bis 2 g bakterio­statisch wirksame Blutspiegel mit Tagesgaben von 0,5–1 g aufrechterhalten

werden können. Bei einer so langsamen Ausscheidung ist mit Kumulation zu rechnen (schlechte Steuerbarkeit). Nach Auftreten von gefährlichen Nebenwirkungen kann das lange Verweilen der Substanz im Organismus nachteilig sein.

Nebenwirkungen

Meistens sind die Nebenwirkungen gering und zwingen nicht zur Unterbrechung der Behandlung. Da aber einige gefährliche und eventuell lebensbedrohliche Nebenwirkungen vorkommen können, ist jeder Kranke während der Therapie genau zu überwachen. Mitunter kommt es zu Magenbeschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, Kopfschmerzen und sogar psychischen Alterationen.

Eine sehr wichtige, aber meist vermeidbare toxische Wirkung beruht auf der obenerwähnten Konzentrierung in den Harnkanälchen. Viele Sulfonamide und ihre Acetylierungsprodukte sind im Harn schlecht löslich, besonders bei saurer Reaktion. Wenn der Primärharn die Tubuli passiert, kann es durch die dort stattfindende Harnkonzentrierung und Säuerung zur Ausfällung von Kristallen kommen. Diese Kristalle können Nierenkanälchen und Nierenbecken verstopfen, so daß sich eine Hämaturie, Oligurie und schließlich eine Anurie entwickelt. Diese sehr ernste Komplikation kann vermieden werden, wenn verhältnismäßig gut wasserlösliche Präparate, wie Sulfisoxazol oder Sulfisomidin, gewählt werden. Außerdem ist für große Harnmengen zu sorgen. Der Harn soll nicht stark sauer sein. Bei Neugeborenen muß die Anwendung von Sulfonamiden vermieden werden, weil ein Kernikterus (s. auch S. 264), ferner auch gefährliche Methämoglobinbildung und hämolytische Anämien auftreten können. Außer diesen toxischen, im wesentlichen dosisabhängigen Nebenwirkungen kann es auch zu zahlreichen, wohl vorwiegend allergisch bedingten Erscheinungen kommen. Exantheme verschiedenen Ausmaßes und Aussehens auf Haut und Schleimhäuten können mit oder ohne Fieber auftreten. Obgleich Granulopenien nicht so selten vorkommen, ist doch mit Agranulozytosen und auch schweren Leberschädigungen nur selten zu rechnen. Die Agranulozytosen zeigen sich meistens zwischen dem 10. und 21. Behandlungstag, das Fieber am 7. bis 9. Tag.

Obgleich nicht in allen den obengenannten Fällen die allergische Genese der Nebenwirkungen geklärt ist, ist doch sehr häufig mit einer Sensibilisierung gegen Sulfonamide zu rechnen. Diese tritt besonders häufig nach lokaler Applikation auf. Deshalb sollte von dieser Art der Zufuhr möglichst abgesehen werden. Andererseits gibt ein negativer Hauttest keine Garantie dafür, daß eine Sulfonamidallergie nicht vorliegt.

Die Nebenwirkungen der Langzeit-Sulfonamide sind ausgeprägter als die der klassischen Verbindungen. Wäh-

¹ Resulfon® = p-Amino-benzol-sulfonyl-guanidin

rend die üblichen Sulfonamide bei Auftreten der Nebenwirkungen nach Unterbrechung der Zufuhr schnell aus dem Organismus verschwinden, gilt dies nicht für die Langzeitsulfonamide. Im Gegenteil, es entsteht auf Grund der verzögerten Ausscheidung eine langdauernde und evtl. bedrohliche Arzneimittelkrankheit. Neben den bekannten Störungen werden sehr schwere, zum Teil tödliche Reaktionen beschrieben: bullöse bzw. exfoliative Dermatitis, Stevens-Johnson-Syndrom, hämolytische bzw. aplastische Anämie, thrombozytopenische Purpura, Psychosen usw. Die Kombination mit oralen Antidiabetika (vom Sulfonamid-Typ) kann gefährlich sein. „Super-Langzeit-Sulfonamide“ erscheinen unter den oben angeführten Gesichtspunkten besonders bedenklich.

Indikationen und Anwendung

Sulfonamide sind nicht indiziert, wenn Penicillin wirksam ist. Übrig geblieben sind Infektionen mit *E. coli* und bakterielle Darminfektionen. Ausnahmsweise ist die Anwendung von Sulfonamiden in der Langzeitprophylaxe rheumatischer Erkrankungen angezeigt, wenn Penicillin nicht vertragen wird. Bei Colitis ulcerosa hat sich Salazo-sulfapyridin¹ mitunter bewährt, da es sich in der Submukosa des Kolon anreichert. Auch die chronische Emphysebronchitis läßt sich durch langdauernde Sulfonamidzufuhr günstig beeinflussen. Für diese Zwecke sind Langzeit-Sulfonamide bei Abwägen des Risikos u. U. geeignet, zum Beispiel Sulfamethoxydiazin² oder Sulfamethoxypyridazin³.

¹ Azulfidine®, Sulphasalazine® = (Benzol-sulfonsäure-1-pyridyl-2-amid)-4-azo-5-salizylsäure

² Durenat® = 2-(Amino-benzol-sulfonamido-)-5-methoxy-pyrimidin

³ Lederkyn®, Kynex®

Sulfonamide werden häufig ohne scharfe Indikationsstellung gegeben. Sie sind nicht indiziert bei Grippe, Masern, Schnupfen, anaeroben Streptokokken- und Enterokokkeninfektionen, Bruzellosen, akutem Gelenkrheumatismus und zur lokalen Therapie.

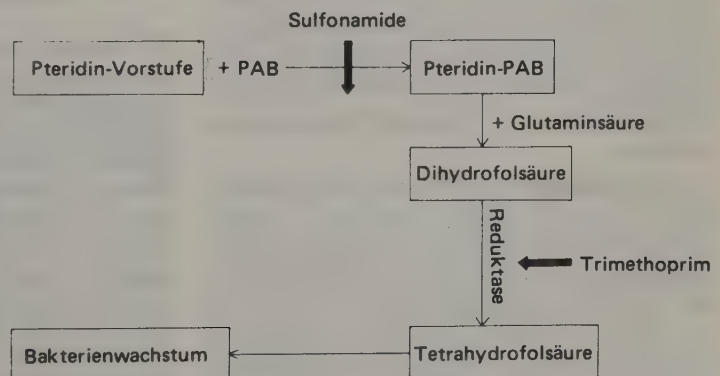
Die Dosierung richtet sich nach der Ausscheidungsgeschwindigkeit der verschiedenen Präparate. Sie liegt bei den Präparaten mit mittlerer Wirkungsdauer im Bereich von 4 bis 6 g täglich per os (z. B. bei Sulfisoxazol oder Sulfisomidin). Die Einzeldosis von 1 g muß alle 6, bei schweren Erkrankungen alle 4 Stunden gegeben werden. Die erste Dosis wird verdoppelt oder verdreifacht. Bei Langzeit-Sulfonamiden ist die Anfangsdosis 1mal täglich 1 g per os, die spätere Dosis 1mal täglich 0,5 g. Bei schweren Erkrankungen sind die Dosen zu verdoppeln, auf Kumulationserscheinungen ist aber zu achten. In allen Fällen der Sulfonamidtherapie muß die Dosierung konsequent durchgeführt werden, verzettelte Dosen und zu kurzfristige Anwendung sind sinnlos.

Trimethoprim [2,4-Diamino-5-(3,4,5-trimethoxy-benzyl)-pyrimidin] hemmt die Dihydrofolsäurereduktase, verhindert also die Entstehung der für den Aufbau von Bakterienprotein notwendige Tetrahydrofolsäure (s. Abb. 56). Einen ähnlichen Wirkungsmechanismus hat das Antimalariamittel **Pyrimethamin** (S. 229). Bei der Kombination¹ von Trimethoprim mit einem Sulfonamid (Sulfamethoxazol²), das die Folsäuresynthese auf einer früheren Stufe hemmt, lassen sich häufig bessere Wirkungen erzielen als mit einem Sulfonamid alleine

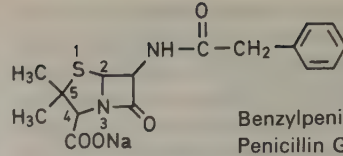
¹ in Cotrimoxazol (**Bactrim®** und **Eusaprim®**)

² Gantanol® = 3-(p-Aminobenzol-sulfonamido)-5-methyl-isoxazol

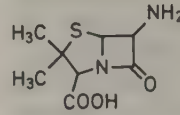
Abb. 56. Schematische Darstellung der Synthese von Folsäure und deren Reduktion zu Tetrahydrofolsäure, die auch für den Warmblüterorganismus essentiell ist. Die Angriffspunkte von Sulfonamiden und Trimethoprim sind eingezeichnet. PAB = p-Aminobenzoessäure.



(„Sequenzialeffekt“). Besonders bei schwer beeinflussten chronischen Bronchitiden und Pyelonephritiden scheint diese Kombination oft brauchbar zu sein, speziell bei Salmonella-typhi-Infektionen (Sanierung von Dauerausscheidern). – Es ist zu beachten, daß im Gegensatz zu Sulfonamiden Trimethoprim an einer Stelle im Folsäuremetabolismus eingreift, die auch beim Menschen von Bedeutung ist. Da die Reduktase beim Menschen wesentlich weniger gehemmt wird als bei den Bakterien, kommen Störungen der Blutbildung nur selten vor. Mit Nierenschädigungen, eventuell schon nach einigen Behandlungstagen, ist zu rechnen.



Benzylpenicillin-Natrium,
Penicillin G-Natrium



6-Aminopenicillinsäure

Penicilline

Penicillin ist ein in verschiedenen Formen vorkommendes Antibiotikum, das aus dem Nährboden geeigneter Stämme von *Schimmelpilzen*, zum Beispiel *Penicillium notatum*, gewonnen wird. Die anfangs hergestellten verschiedenen Formen des Penicillin wurden mit Buchstaben unterschieden, zum Beispiel Penicillin G = Benzylpenicillin. Obgleich die Synthese des Penicillin gelungen ist, wird aus wirtschaftlichen Gründen auf das ursprüngliche Verfahren der Herstellung nicht verzichtet. Aus Kulturen von *Penicillium chrysogenum* läßt sich 6-Aminopenicillansäure gewinnen, die die Ausgangssubstanz für die Synthese zahlreicher Penicilline mit besonderen Eigenschaften geworden ist.

Antibakterielle Wirkung von Penicillin

Penicillin G (im folgenden als Hauptrepräsentant der Penicillingruppe Penicillin genannt) hemmt das Wachstum zahlreicher Mikroorganismen. Es ist vor allem wirksam gegen grampositive Bakterien, besonders Streptokokken, Pneumokokken, Clostridien, Anthrax, ferner auch gegen einige gramnegative Erreger, wie Gonokokken und Meningokokken, während die meisten gramnegativen Keime nicht getroffen werden, zum Beispiel *Escherichia coli*, *Proteus*, *Pyozyaneus*, *Salmonellen* und *Shigellen*.

Die anfänglich gut ansprechenden *Staphylokokken* sind in steigendem Prozentsatz immer weniger empfindlich oder völlig resistent geworden. Gonokokken werden langsam weniger empfindlich. *Streptococcus faecalis* ist erst durch sehr hohe Konzentrationen zu beeinflussen. Verschiedene *Spirochäten*, wie *Treponema pallidum* (Syphilis),

Treponema Vincenti (Plaut-Vincent-Angina), *Treponema pertenue* (Frambösie), *Treponema Borrelia* (Recurrentfieber), sprechen gut an, während die Leptospiren, wenn überhaupt, nur bei Erkrankungsbeginn und durch sehr hohe Dosen zu beeinflussen sind. Diphtheriebakterien werden zwar durch Penicillin in der Entwicklung gehemmt, aber der klinische Verlauf der Erkrankung wird kaum geändert, weil er den Einfluß des schon im Körper vorhandenen und durch Penicillin nicht beeinflussten Toxins widerspiegelt. Gegen Viren, Rickettsien, Tuberkelbakterien, Protozoen und Pilze ist Penicillin nicht wirksam.

Empfindliche Erreger werden bereits durch eine Penicillin-Konzentration von 100 IE/l Blut und weniger gehemmt. Bei der üblichen Art der Penicillinzufuhr ist es ohne weiteres möglich, Blutwerte von 100 bis 1000 IE/l zu erreichen, für längere Zeit allerdings nur mit Depotpräparaten. 1000 IE entsprechen 0,6 mg Penicillin G eines internationalen Standardpräparates, 0,6 g sind 1 Million IE = 1 „Mega“; die absolute, in den Körper eingeführte Menge von Penicillin ist deshalb verhältnismäßig klein.

Wirkungsmechanismus des Penicillin

Penicillin hat keinen Einfluß auf den Stoffwechsel ruhender Erreger. Es wirkt bakteriostatisch, das heißt, es hemmt das Wachstum der Erreger. Es kann auch bakterizid wirken, wenn die Bakterien sich unter besonders günstigen Bedingungen schnell vermehren, zum Beispiel in Blut und Gewebe. In niedrigen, fast bakteriostatisch wirksamen Konzentrationen lassen sich morphologische Veränderungen der Bakterienwand, Schwellungen, Deformierungen und Lyse der Wand beob-

achten. Die Basalstruktur der Zellwand der grampositiven Bakterien besteht fast zur Hälfte aus Mucopeptiden, die wiederum als wichtigen Bestandteil N-Acetyl-muraminsäure enthalten. Penicillin interferiert mit der Synthese von Zellwandbausteinen auf der letzten Stufe, die darin besteht, daß zwei Glycopeptide nach Abspaltung der endständigen D-Alanin-Reste verknüpft werden. Auf Grund seiner chemischen Ähnlichkeit mit D-Alanyl-D-alanin reagiert Penicillin mit der entsprechenden Transpeptidase, so daß diese für die notwendige Verknüpfung nicht zur Verfügung steht. Die oben genannten morphologischen Veränderungen sind eine Folge dieser Synthesestörung. Die gramnegativen Bakterien enthalten in der Zellwand nur sehr geringe Mengen an Muraminsäure-haltigen Mucopeptiden. Dies erklärt wohl die hohe Resistenz dieser Bakterien gegenüber den Penicillinen. Da im Warmblüterorganismus die N-Acetyl-muraminsäure beim Aufbau der Zellwände keine Rolle spielt, ist die Ungiftigkeit der Penicilline ohne weiteres zu verstehen. Bakterien mit starker Penicillinaseaktivität zeigen verschiedene Grade von Unempfindlichkeit gegenüber den klassischen Penicillinen.

Resorption und Ausscheidung von Penicillin G und Depot-Penicillin nach Injektion

Lange Zeit gab es praktisch nur zwei in der Therapie verwendete Penicilline: das schon erwähnte Benzylpenicillin = Penicillin G und das Procainpenicillin. Beide werden intramuskulär injiziert. Penicillin G wird schnell resorbiert, erzeugt deshalb einen hohen Blutspiegel, der aber bei den üblichen Dosen nur 3 bis 4 Stunden aufrechterhalten wird; denn die Substanz wird schnell durch die Nieren ausgeschieden (Abb. 57).

90 bis 100% des injizierten Penicillin bzw. seiner Abbauprodukte finden sich nach einigen Stunden im Harn wieder. Diese Ausscheidung kommt durch aktive Sekretion der Tubulusepithelien zustande. Sie kann durch einige Sulfonamide, vor allem durch Probenecid¹, verzögert werden; denn diese Stoffe verdrängen in den sezernierenden Tubulusepithelien das Penicillin durch Konkurrenz, weil sie durch denselben Mechanismus ausgeschieden werden. Diese Möglichkeit, längere Zeit einen hohen Penicillinblutspiegel zu halten, wird in Fällen ausgenutzt, in denen exzessiv hohe Penicillinspiegel

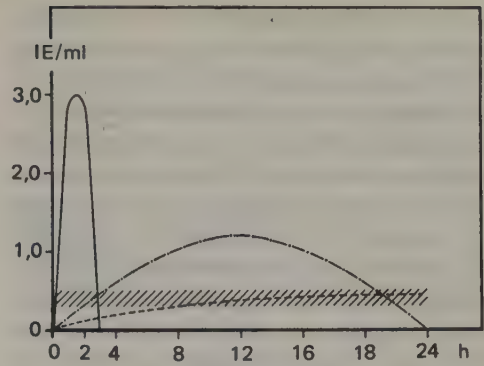


Abb. 57. Schematische Darstellung des Penicillinblutspiegels nach intramuskulärer Injektion von 100 000 I.E. Penicillin G (—), 300 000 I.E. Procainpenicillin G (---) oder 300 000 I.E. Benzathinpenicillin G (— · — · —), notwendiger therapeutischer Blutspiegel für sensible Keime (////).

benötigt werden, zum Beispiel bei relativ resistenten Staphylokokken oder bei Endocarditis lenta, aber auch bei Gonorrhoe.

In den weitaus meisten Fällen wird die Konstanz eines therapeutisch wirksamen Penicillinspiegels dadurch erzwungen, daß eine große Menge Penicillin injiziert wird, die nur langsam aus einem Depot resorbiert werden kann (*Depot-Penicilline*). Derartige Depotsubstanzen sind sehr schlecht wasserlöslich. Zur weiteren Verzögerung der Resorption werden einige Präparate in Öl gelöst. Die Depot-Penicilline haben den Vorteil, daß ihre Wirkung je nach der Dosis 8 bis 12 bis 24 Stunden anhält, wie bei Procainpenicillin, oder sogar wochenlang, wie bei geeigneten Dosen von Benzathinpenicillin G¹. Durch Depot-Penicilline allein lassen sich aber gerade wegen der langsamen Resorption bei akuten Erkrankungen häufig nicht schnell genug die Blutspiegelwerte erreichen. Auch sind bei relativ penicillinunempfindlichen Erregern die Blutspiegelwerte oft überhaupt zu niedrig. Dann ist es notwendig, Depotpräparate mit Penicillin G zu kombinieren.

Resorption von Penicillinen nach oraler Zufuhr

Nach oraler Zufuhr von Penicillin G erscheint nur ein kleiner Teil im Blut. Der größte Teil wird im Magen-Darm-Kanal zerstört. Deshalb sind für

¹ Komplexsalz von 2 Mol. Penicillin G mit 1 Mol. Di-benzäthylendiamin, enthalten im Tardocillin 1200®

¹ Benemid®

diese Art der Applikation 8 bis 10mal höhere Dosen notwendig als bei intramuskulärer Injektion. Phenoxymethylpenicillin = Penicillin V ist etwas resistenter gegen die Salzsäure des Magens. Trotzdem besitzt Penicillin V keine wesentlichen Vorzüge vor Penicillin G. Besser oral wirksame Penicilline sind Benzathinpenicillin G¹, Phenethicillin (Phenoxy-äthyl-penicillin)², Propicillin (Phenoxy-propyl-penicillin)³ und Ampicillin⁴. In allen Fällen von bedrohlichen Erkrankungen ist es zweckmäßig, die parenterale Zufuhr vorzuziehen, da die enterale Resorption doch eine Unsicherheit in sich birgt. Dies gilt sogar für Ampicillin und das gleichartig wirkende Pivampicillin⁵, aus dem Ampicillin frei wird.

Lokale Applikation von Penicillin

Eine lokale Applikation von Penicillin auf Wunden, bei Hautinfektionen und an den Schleimhäuten des Mundes ist nicht zweckmäßig. Wenn Penicillin indiziert ist, so ist die Injektion (oder orale Zufuhr) wirksamer. Außerdem besteht bei jeder Anwendung auf Haut oder Schleimhäuten die erhöhte Gefahr der Sensibilisierung. Dasselbe gilt auch für die Zufuhr als Aerosol, obgleich auf diesem Wege dieselben Blutspiegelwerte erreicht werden wie nach intramuskulärer Injektion. Bei Meningitis ist nach intralumbaler Zufuhr nur mit einem langsamen Verschwinden von Penicillin aus dem Liquorraum zu rechnen. Daher dürfen, wenn überhaupt, höchstens im 12-Stunden-Abstand je 10000 I.E. in großer Verdünnung injiziert werden, um schwere neurotoxische Schäden zu vermeiden, die einzigen toxischen (nicht allergischen!) Schäden, die Penicillin verursachen kann (s. unten). Intrapleurale oder intraartikuläre Injektionen können zusätzlich zur Allgemeinthherapie gegeben werden.

Verhalten von Penicillin im Körper

Penicillin verteilt sich gleichmäßig im Extrazellulärraum. Es geht auf den Fetus über. Penicillin dringt praktisch nicht in Gehirn, Nerven und Knochen ein. In den Liquor cerebrospinalis, das Kammerwasser des Auges und in die Gelenke vermag es nach mittleren Dosen und unter normalen Verhältnissen nicht oder nur unsicher zu diffundieren, dagegen ist bei entzündlichen Verände-

Tab. 10. Durch Plasma-Eiweiß-Bindung nicht inaktiver Anteil verschiedener Penicilline und Cephalosporine (Anhaltswerte).

	nicht gebundener Anteil in %
Ampicillin	80–90
Methicillin	50–70
Penicillin G	40–60
Penicillin V	40–50
Phenethicillin	30–40
Propicillin	≈ 15
Oxacillin	5–12
Cloxacillin	5–10
Dicloxacillin	2–5
Cephaloridin	≈ 23
Cephalotin	≈ 62

rungen der genannten Gewebe die Permeabilität für Penicillin erhöht. Nach sehr hoher Dosierung, zum Beispiel 10 bis 20 Millionen IE täglich, oder nach Behinderung der renalen Penicillinausscheidung durch Probenecid¹ steigt der Blutspiegel auf Werte von 100 bis 300 IE/ml Serum an. Dabei ist auch mit dem Übertritt bakteriostatisch wirksamer Mengen in den Liquor cerebrospinalis zu rechnen. Ein gewisser Anteil der Penicilline wird durch Bindung an die Plasma-Albumin-Fraktion inaktiviert. Da nur das freie, ungebundene Penicillin antibiotisch wirksam werden kann, ist es wichtig, die Eiweißbindung für jedes einzelne Penicillin-Präparat zu berücksichtigen. Wie aus Tabelle 10 hervorgeht, unterscheiden sich diese Werte erheblich. Ungünstig schneiden alle Penicilline ab, die wesentlich mehr als 50% gebunden sind, am günstigsten dagegen Ampicillin. Penicillin findet sich nach Behandlung der Mütter in Fetalblut und Milch in geringeren Konzentrationen als im mütterlichen Blut.

Penicillinaseresistente Penicilline

Verschiedene Erreger (z. B. einige Staphylokokkenstämme) enthalten das Enzym Penicillinase, das den Laktamring des Penicillin aufspaltet (Penicillin-β-laktamase-1). Dadurch verliert Penicillin seine Wirksamkeit. Die Penicillinaseaktivität kann durch anwesendes Penicillin infolge einer Enzyminduktion wesentlich gesteigert wer-

¹ Tardocillin-Saft® ³ Baycillin®
² Oralopen®, Pen-200® ⁴ Amblosin®, Binotal®
⁵ Ampicillin-(pivaloyl-methyl)-ester, Bericillin®, Maxifen®

¹ Benemid®

den, infolgedessen verschlechtert sich die therapeutische Situation. Auch gegen andere, an sich empfindliche Erreger wird Penicillin dann unwirksam. Abwandlungen des Penicillinmoleküls haben einige Substanzen ergeben, die durch Penicillinase nicht zerstört werden, zum Beispiel Methicillin (2,6-Dimethoxy-benzyl-penicillin). Diese Substanz ist aber etwa 100mal schwächer wirksam als Penicillin G. Sehr hohe Dosen sind notwendig, daher ist die Therapie sehr teuer. Methicillin ist per os unwirksam. Mitunter sind Wirkungen gegen relativ „resistente“ Staphylokokken auch durch sehr große Dosen von Penicillin G zu erzwingen.

Oxacillin¹ ist ähnlich, aber gegen „resistente“ Staphylokokken noch besser wirksam als Methicillin, es kann per os appliziert werden. Die am Benzolring des Oxacillin in einfach (Cloxacillin²) bzw. zweifach (Dicloxacillin³) mit Chlor substituierten Verbindungen sind qualitativ ähnlich zu bewerten wie die Ausgangssubstanz. Diese Oxacilline und Methicillin werden durch die Nieren so schnell wie Penicillin G ausgeschieden.

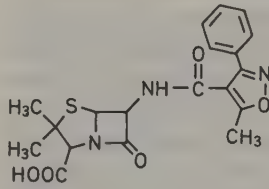
Penicilline mit breiterem Wirkungsspektrum

Ampicillin⁴ wird zwar durch Penicillinase leicht zerstört, wirkt aber im Gegensatz zu den früheren Penicillinen zusätzlich gegen einige gramnegative Erreger. Es ist per os wirksam. Pivampicillin⁵, ein Ester des Ampicillin, wird schneller als dieses enteral resorbiert. Im Plasma zirkuliert auch hier Ampicillin. Carbenicillin⁶ (Carboxy-penicillin) entspricht im Wirkungsspektrum dem Ampicillin, zusätzlich wirkt es auf Pseudomonas aeruginosa und einige Proteus-Stämme. Nach oraler Gabe ist es nicht wirksam.

Nebenwirkungen

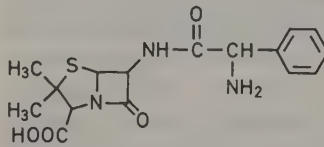
Auch nach großen Dosen von Penicillin ist bei parenteraler oder enteraler Zufuhr nicht mit irgendwelchen toxischen Nebenwirkungen zu rechnen. Erst exzessiv hohe Dosen, zum Beispiel 20 bis 30 Millionen IE Penicillin G oder mehr können zu neurotoxischen Reaktionen führen: Bewußtseins-trübung, auch Halluzinationen, Muskelzuckun-

gen, epileptiforme Krämpfe, Koma und eventueller Tod. Außerdem schädigt Penicillin nach intralumbaler oder intracisternaler Injektion das Zentralnervensystem. Es treten (zum Teil irreparable) motorische und sensible Störungen verschiedener Art auf. Andererseits kann es nach Penicillin zu *Allergisierung* kommen. Es handelt sich dabei um eine Gruppenallergie, die sich auf alle Penicilline erstreckt. Bei wiederholten Injektionen ist deshalb Vorsicht geboten, der Patient muß nach Unverträglichkeit früherer Penicillintherapie gefragt werden. Mitunter kann aber auch die erste Injektion bereits heftige Reaktionen zur Folge haben, wohl weil eine Sensibilisierung durch Schimmelpilze oder infolge von Dermatomykosen bereits eingetreten war. Die Reaktionen können sich von leichten Hauteruptionen, Urtikaria bis zu Erscheinungen einer Serumkrankheit oder eines anaphylaktischen Schocks erstrecken. Besonders häufig werden nach Gabe von Ampicillin makulopapuläre Exantheme beobachtet, die

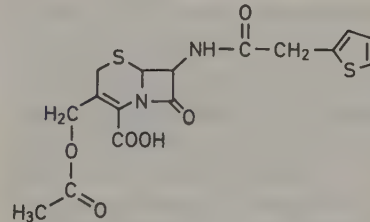


Oxacillin

5-Methyl-3-phenyl-isoxazolyl-(4)-penicillin



Ampicillin

 α -Aminobenzyl-penicillinCephalothin¹¹ Cefalotin®¹ Cryptocillin®, Stapenor® ⁵ Bericillin®, Maxifen®² Gelstaph® ⁶ Anabactyl®,³ Dichlor-Stapenor®, Stampen® Microcillin®⁴ Amblosin®, Binotal®

aber nicht durch eine Gruppeneigenschaft der Penicilline bedingt sind, es besteht in dieser Beziehung keine Kreuzallergie zu anderen Penicillinen. Dagegen betrifft die normale Penicillin-Allergie immer alle Mitglieder dieser Gruppe. Nach Methicillin sind auch Knochenmarkschädigungen berichtet worden. Die Allergisierung tritt besonders leicht nach lokaler Applikation auf Haut und Schleimhäuten ein. Auf diese Art der Zufuhr sollte deshalb ganz verzichtet werden. Bei Verwendung von Procainpenicillin kann die Sensibilisierung nicht nur gegen Penicillin, sondern auch gegen Procain zustande kommen. Im letzten Fall kann die Penicillintherapie mit einem procainfreien Präparat weitergeführt werden. Nach parenteraler Zufuhr sehr großer Dosen von Penicillin-Kalium-Präparaten, etwa bei der Therapie der Endocarditis lenta, können toxische Kaliumwirkungen auftreten. In diesen Fällen müssen Natriumsalze verwendet werden.

Indikationen und Anwendung

Penicillin ist bei allen Erkrankungen durch penicillinempfindliche Erreger anderen Mitteln vorzuziehen. Selbst bei relativ unempfindlichen Erregern, zum Beispiel manchen Staphylokokken, ist es häufig besser, Penicillin in großen Dosen zuzuführen als ein anderes Antibiotikum mit stärkeren Nebenwirkungen. In allen schweren Fällen ist auf orale Gaben zu verzichten; dann ist sogar zur schnelleren Erreichung höherer Blutspiegel Penicillin G im Abstand von 3 Stunden Tag und Nacht intramuskulär zu injizieren, am besten in Kombination mit einem Depotpräparat. Dieses ist in Abständen von 12 bis 24 Stunden zu geben. Die üblichen Tagesdosen von Penicillin G liegen im Bereich von 1 Million IE = 1 Mega(-Einheit), bei Depot-Penicillinen zwischen 0,6 und 1 Mega IE. Für die Therapie mit extrem hohen Dosen (mehr als 10 Mega IE/die) ist eine intravenöse Infusion mit den entsprechenden Penicillinmengen zu empfehlen.

Bei Infektionen mit unempfindlichen Staphylokokken und bei Endocarditis lenta sind unter Umständen Tagesdosen von 20 bis 40 (bis 100) Millionen I.E. notwendig. Zur Syphilisbehandlung sind Präparate mit längerer Wirkungsdauer im Gebrauch. Sie werden im Abstand von 2 bis 4 Tagen zugeführt, zum Beispiel Depot-Penicillin mit Aluminiummonostearat in ölicher Suspension¹.

¹ N-Pc „ol“®

7 intramuskuläre Injektionen mit je 1,2 Millionen I.E. genügen für eine einfache Syphilisbehandlung. Mitunter werden höhere Dosen über einen längeren Zeitraum gegeben. Präparate mit noch längerer Wirkungsdauer sind ebenfalls zur Luesbehandlung geeignet und zur Prophylaxe des rheumatischen Fiebers (s.S.114) sehr zweckmäßig, zum Beispiel Benzathinpenicillin G¹, dessen Wirkung nach intramuskulärer Injektion von 1,2 Mega 3 bis 4 Wochen anhält.

Orale Präparate sollten nur bei Zuständen Verwendung finden, bei denen ein eventuelles Versagen der Behandlung durch zu niedrige Blutwerte nicht zu einer Erhöhung des Krankheitsrisikos führt. Bei der Dosierung ist die Plasma-Eiweiß-Bindung der einzelnen Substanzen zu berücksichtigen (Tab. 10). Zur Verzögerung der schnellen Ausscheidung von Penicillinen sind gleichzeitige orale Gaben von Probenecid² zweckmäßig. Die in der Praxis häufig verwendeten Kombinations-Präparate von Penicillin mit Streptomycin³ sind nicht sinnvoll, da beim Vorliegen einer Mischinfektion die weniger giftigen Tetracycline Besseres leisten würden und die in diesen Fällen vorhandenen Erreger ohnehin meistens nicht Streptomycin-empfindlich sind.

Cephalosporine

Aus dem Pilz Cephalosporium lassen sich verschiedene Substanzen mit antibiotischer Wirksamkeit isolieren. Diese Cephalosporine stehen zum Teil den Penicillinen nahe. Durch Abwandlung der nativen Moleküle sind halbsynthetische Antibiotika gewonnen worden: Cephaloridin⁴ und Cephalothin⁵. Das Wirkungsspektrum entspricht im wesentlichen dem der Penicilline. Nach oraler Gabe werden sie nicht resorbiert, nach parenteraler Zufuhr werden die beiden Substanzen ebenso schnell wie Penicillin G, das heißt in wenigen Stunden, von der Niere ausgeschieden. Sie werden von der üblichen Penicillinase kaum angegriffen, mit einer Zerstörung durch eine β -Lactamase-2, die Cephalosporine und Penicillin angreift, ist dagegen zu rechnen. Die Indikationen sind dieselben wie für Penicillin. Bei Vorliegen einer Penicillinallergie werden die Cephalosporine meistens ohne Schaden stellvertretend benutzt. Allerdings kommen gekreuzte Allergie und sogar Anaphylaxie vor. Die Dosierung von Cephalothin liegt bei

¹ Im Tardocillin 1200®

⁴ Ceporin®, Cephaloridin®

² Benemid®

⁵ Cefalotin®

³ Double-mycin® bzw. Double-mycin S® enthält 0,5 g bis 1,0 g Dihydrostreptomycin- bzw. Streptomycinbase in einer Dosis!

1 bis 2 g intramuskulär oder intravenös (in jeweils 5 bis 10 Minuten) alle 4 bis 6 Stunden. Cephalexin führt bei Tagesdosen von mehr als 4 bis 6 g zu Nierennekrosen. Cephalothin ist nicht nephrotoxisch und besser wirksam bei Penicillinase-produzierenden Staphylokokken. Cephalexin¹, ein oral, wenn auch viel schwächer wirksames Mittel, hat dasselbe Wirkungsspektrum wie die vorigen.

Tetracycline

Aus Streptomycesarten werden untereinander chemisch nahe verwandte Antibiotika gewonnen, deren Wirkungen im wesentlichen übereinstimmen: Tetracyclin², Chlortetracyclin³, Oxytetracyclin⁴, Doxycyclin (Desoxy-hydroxytetracyclin)⁵, Demethylchlortetracyclin⁶ und Minocyclin⁷.

Diese Substanzen sind per os wirksam. Sie sind wenig toxisch. Ihre **bakteriostatische Wirksamkeit** erstreckt sich auf alle Erreger, die durch Penicillin gehemmt werden; darüber hinaus aber auch auf: Escherichia coli, Haemophilus influenzae, Pasteurella tularensis und in geringerem Maße Klebsiella pneumoniae. Außerdem sind Tetracycline noch wirksam bei Shigellainfektionen, Bruzellosen, Rickettsiosen, Cholera, Lymphogranuloma venereum, Trachom, Psittakosis und sogar bei Amöbeninfektionen. Bei Gonorrhoe und Syphilis wirken sie ausreichend, aber schwächer als Penicillin. Infektionen mit Proteus vulgaris oder Pseudomonas aeruginosa (Pyozyaneus) werden nur in Ausnahmefällen günstig beeinflusst. Wegen ihres besonders weiten Wirkungsbereiches werden die Tetracycline zu den „Breitspektrum-antibiotika“ gerechnet. Sie beeinträchtigen die Proteinsynthese, indem sie die Bindung der Transfer-RNS an den Messenger-RNS-Riboso-

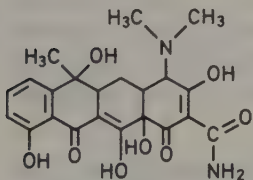
men-Komplex verhindern. Im Laufe der Zeit haben sich immer mehr tetracyclinresistente Erreger herangebildet. So ist zum Beispiel ein großer Teil der Staphylokokkenstämme gegen alle Tetracycline resistent.

Verhalten im Körper

Die Tetracycline werden vom Magen-Darm-Kanal schnell resorbiert. Da diese Resorption durch Calcium verzögert wird, werden den Präparaten mitunter Metaphosphate zugesetzt, um diese Calciumwirkung zu verhindern. Eisen verhindert gleichfalls die enterale Resorption. Einnahme von jeweils 0,25 g eines Tetracyclinpräparates per os in Abständen von 6 Stunden bewirkt ein allmähliches Ansteigen des Blutspiegels innerhalb von 24 Stunden auf Werte von mehreren mg/l, Werte, die bei tetracyclinempfindlichen Keimen meistens ausreichend bakteriostatisch wirksam sind. Die Plasma-Eiweiß-Bindung beträgt je nach Substanz 20 bis 80% (in folgender Reihenfolge: Tetracyclin = Oxytetracyclin < Rolitetracyclin < Demethylchlortetracyclin < Chlortetracyclin < Doxycyclin), während die Halbwertszeiten sich wie folgt verhalten (in Stunden): Chlortetracyclin 6, Tetracyclin 8,5, Oxytetracyclin 10, Demethylchlortetracyclin 12 und Doxycyclin 15. Die Halbwertszeiten können bei eingeschränkter Nierenfunktion erheblich länger sein (Kumulationsgefahr). Überhöhte Plasmakonzentrationen von Tetracyclinen schädigen ihrerseits die Nieren zusätzlich. Doxycyclin scheint unter diesen Bedingungen verhältnismäßig günstig abzuschneiden. Die Verbindungen passieren die Plazenta; es liegen im Liquor cerebrospinalis geringere Konzentrationen vor als im Plasma. Eine Ausnahme bildet das Tetracyclin selbst, das im Liquor relativ höhere Werte erreicht. Die Substanzen werden in Galle, Stuhl und Harn in bakteriostatisch wirksamen Konzentrationen ausgeschieden.

Nebenwirkungen

Tetracycline reizen die Schleimhäute des Magen-Darm-Kanals. Außerdem hemmen sie die Wirkung der Fermente des Darmes und des Pankreas. Hinzu kommt die Beeinträchtigung der Darmflora durch die bakteriostatische Wirkung der Substanzen. Verschiedene gastro-intestinale Störungen sind die Folge. Da auch in Mund und Vagina die normale Flora beeinträchtigt wird, können sich dort ebenso wie im Darm pathogene Bakterien, Pilze und Hefen ansiedeln, die sonst durch die autochthonen Bakterien gehemmt werden („Infektions-



Tetracyclin

¹ Oracef®

² Achromycin®, Hostacyclin®

³ Aureomycin®

⁴ Terramycin®

⁵ Vibramycin®

⁶ Ledermycin®

⁷ Klinomycin®

wandel¹⁾). Dadurch treten gelegentlich seltene Infektionen auf, die bei schlechtem Allgemeinzustand als septische Erkrankungen zum Tode führen können. Nach Tetracyclinen kommen Photosensibilisierungen vor, am meisten anscheinend durch Demethylchlortetracyclin. Die Patienten sind vor Sonneneinwirkung zu schützen. Eine leberschädigende Wirkung wurde beim Menschen nur nach intravenösen Injektionen hoher Dosen beobachtet. Allergische Reaktionen kommen vor, sind aber sehr selten. Tetracycline werden im Skelet, vor allem dem fötalen und wachsenden Skelet abgelagert und führen dort zu Wachstumsstörungen, wahrscheinlich durch Chelatbildung mit Calcium. Ebenfalls werden die wachsenden Zähne geschädigt und durch Einlagerung der Tetracycline gelb bis braun verfärbt. Diese Antibiotika sollen daher nach dem 4. Schwangerschaftsmonat und im Kleinkindesalter nur aus vitaler Indikation gegeben werden.

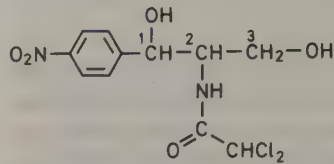
Indikationen und Anwendung

Die Tetracycline sind bei allen Infektionen indiziert, die durch die obengenannten Erreger ausgelöst worden sind, soweit diese nicht durch Penicillin gehemmt werden können. Die Substanzen dieser Gruppe werden meistens in Dosen von täglich 15 bis 30 mg/kg per os zugeführt. Die Dosen von Demethylchlortetracyclin liegen niedriger. Die Abstände zwischen den Einzelgaben richten sich nach der Eliminationsgeschwindigkeit. In derselben Dosierung ist für die parenterale (intramuskuläre, intravenöse) Zufuhr bei oraler Unverträglichkeit oder bei schweren Infektionen Rolitetraacyclin¹ (Pyrrolidino-methyl-tetracyclin) geeignet. Leichte Kreislaufreaktionen sind nach intravenöser Injektion selten, doch wurde auch schon über Fälle von schwerem anaphylaktischem Schock (mit tödlichem Ausgang) berichtet.

Chloramphenicol

Dieses ursprünglich aus *Streptomyces venezuelae* gewonnene, jetzt synthetisch hergestellte, bakteriostatisch wirksame Antibiotikum hat mit geringen Ausnahmen dasselbe Wirkungsspektrum wie die Tetracycline. Chloramphenicol hemmt die Proteinsynthese, weil die Übertragung aktivierter Aminosäuren unterdrückt wird. Die Substanz wird nach oraler Zufuhr schnell resorbiert. Der

Blutspiegel hat nach 2 Stunden ein Maximum erreicht. Wegen der schnellen Ausscheidung durch die Niere ist Chloramphenicol nach 8 Stunden nicht mehr im Blut vorhanden. Die Substanz verteilt sich gleichmäßig im Körper, dringt gut in den Liquor- und Pleuraraum ein und passiert die Plazenta.



Chloramphenicol¹⁾

1-p-Nitrophenyl-2-dichlor-acetamido-1,3-propan-diol

Nebenwirkungen

Nach längerer Zufuhr (10 Tage und mehr), mitunter auch schon früher, kann es unter Umständen zu schweren toxischen Schädigungen des blutbildenden Apparates kommen, zum Beispiel Agranulozytose, thrombopenische Purpura, die häufig reversibel sind. Davon ist eine zweite seltenere, aber meist tödlich verlaufende Form der Knochenmarksschädigung mit Aplasie und Panzytopenie zu unterscheiden. Sie ist nicht dosisabhängig und tritt oft erst Wochen oder Monate nach der letzten Gabe auf. Chloramphenicol hemmt die mikrosomal gesteuerte Proteinsynthese des Warmblüters, dies macht es verständlich, daß auch die Biotransformation von Arzneimitteln verzögert werden kann. z. B. von Tolbutamid, Phenytoin und Dicumarol. Bei Frühgeborenen und bei reifen Neugeborenen im 1. Lebensmonat kann bei unvorsichtiger Dosierung das sogenannte „Grausyndrom“ entstehen (aufgetriebener Leib, blasse Zyanose, peripherer Kreislaufkollaps), das manchmal zum Tode führt (s. dazu S. 264).

Bei Typhus muß die Therapie mit kleinen Dosen begonnen werden. Sonst besteht die Gefahr der Herxheimer-Reaktion; das heißt, durch den zu schnellen Zerfall der Bakterien wird der Körper mit freiwerdendem Endotoxin überschwemmt.

¹ Reverin®

¹ Chloromycetin®, Leukomycin®, Paraxin®

Es kann ein schwerster, eventuell tödlicher Kreislaufschock entstehen.

Indikationen und Anwendung

Die Indikationen für Chloramphenicol sollen beschränkt bleiben auf Erkrankungen, die durch andere Mittel nicht erfolgreich behandelt werden können. Dies sind z.B. ampicillinresistente H.-influenzae-Meningitis und manche Fälle von sonst therapieresistenter Pyelonephritis. Das Hauptindikationsgebiet war bisher der Typhus abdominalis, aber auch bei dieser Infektion besteht die Möglichkeit, andere Mittel primär einzusetzen, wie Ampicillin und Cotrimoxazol¹. Die Tagesdosis, die gleichmäßig auf anfangs 6, später 4 Einzeldosen verteilt werden muß, beträgt 30 bis 40 mg/kg per os, bei Typhus am ersten Tag 10 mg/kg. In geeigneten Präparaten kann Chloramphenicol auch parenteral verabreicht werden, rektal nur mit einem, nicht vertretbaren großen Unsicherheitsfaktor.

Aminoglycoside

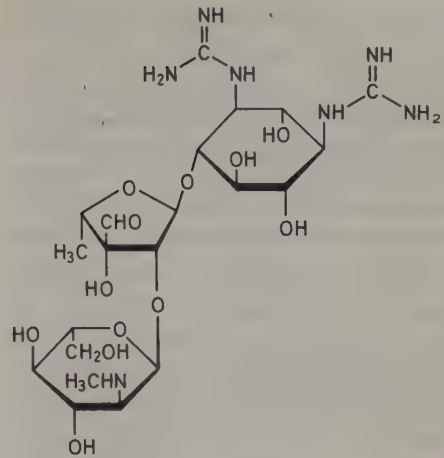
Folgende Antibiotika werden auf Grund ihrer chemischen Verwandtschaft als Aminoglycoside zusammengefaßt: Streptomycin, Neomycin, Kanamycin, Paromomycin, Gentamycin. Auch in pharmakologischer Hinsicht bestehen nahe Beziehungen; **Störung der Proteinsynthese in Bakterien**, antibakterielles Spektrum, schlechte enterale Resorbierbarkeit, toxische Nebenwirkungen. Alle Aminoglycoside schädigen den N. statoacusticus und wirken in dieser Hinsicht additiv. Angriffspunkte sind die sensorischen Zellen in Cochlea und Labyrinth.

Streptomycin

Streptomycin ist ein Antibiotikum aus Streptomyces griseus, einem Strahlenpilz (Actinomyces). Es handelt sich um eine Base, die meist als Sulfat im Handel ist.

Auf Grund seiner guten *tuberkulostatischen Wirkung* gehört Streptomycin auch heute noch zu den wichtigsten Tuberkulostatika. Die Tendenz, resistente Bakterien zu hinterlassen, gilt wie für andere Erreger, auch für die Tuberkelbakterien, besonders bei Verwendung großer Dosen. Deshalb muß versucht werden, mit

¹ Bactrim®, Eusaprim®



Streptomycin

möglichst kleinen Dosen auszukommen. Das ist realisierbar durch Kombination mit mindestens einem anderen Tuberkulostatikum.

Streptomycin wird vom Magen-Darm-Kanal praktisch nicht aufgenommen. Nach den üblichen intramuskulären Injektionen werden 30 bis 60% der Substanz in 12 Stunden durch die Nieren ausgeschieden, der Rest, soweit er nicht abgebaut ist, in den folgenden 12 Stunden. Bei *Nierenfunktionsstörungen* ist die Ausscheidung verzögert.

Streptomycin verteilt sich im Extrazellulärraum. In den Liquor cerebrospinalis dringt es nur bei einer bestehenden Meningitis ein. Im normalen Liquor ist es nicht nachweisbar. Es vermag gut in die Flüssigkeit des Auges und des Peritoneum überzugehen. Im Fetus finden sich halb so hohe Blutwerte wie bei der Mutter.

Nebenwirkungen

Streptomycin wirkt lokal reizend. Dies ist bei Injektionen und besonders bei intralumbaler Zufuhr zu berücksichtigen. Außerdem sind nach Kontakt der Haut mit Streptomycin Allergisierungen, auch beim Pflegepersonal, möglich. Die am meisten gefürchtete Nebenwirkung ist die *Schädigung des 8. Hirnnerven*, die sich oft zuerst in Störungen von seiten des N. vestibularis und später oder gleichzeitig des N. acusticus zeigt. Nach täglichen Gaben von 1 g Streptomycin ist nach 4 Monaten in 10 bis 20%, nach 2 g täglich in ca. 80% der Fälle mit Vestibularisschädigungen zu rechnen. Nach Tagesdosen von 0,75 g ist die Häufigkeit von Gleichgewichtsstörungen beträchtlich reduziert. Die Akustikusschädigung kann sich nicht nur durch Taubheit, sondern auch

durch störende Ohrgeräusche äußern, die trotz Taubheit noch weiter empfunden werden.

Streptomycin ist in normaler Dosierung bei Nierenstörungen ebenso toxisch wie eine Überdosierung bei ungestörter Nierenfunktion. Es ist zweckmäßiger, häufiger kleine Dosen zu geben als intermittierend große Dosen. Alle Hirnnervenschädigungen sind irreversibel. Sie können sich auch noch einige Zeit nach Absetzen der

Medikation verschlimmern. Die Vestibularischäden lassen sich weitgehend durch Hilfe der Augen und kompensatorische Reflexe aufheben, dagegen *nicht* die Hörschäden. Laufende Hörprüfungen sind deshalb während der Streptomycinthherapie nötig. Eine vorher durchgeführte Prüfung ist zweckmäßig, weil vorgeschädigte Ohren empfindlicher sind. Mit intrauterinen Schädigungen des 8. Hirnnerven ist zu rechnen. Entgegen der immer wieder aufgestellten Behauptung vermag Pantothensäure die schädigende Wirkung von Streptomycin auf Gleichgewicht und Gehör nicht zu vermindern.

Indikationen und Anwendung

Wegen der Resistenz der meisten Bakterienstämme gegen Streptomycin und des Risikos der Nebenwirkungen soll das Mittel nur noch gegen Tuberkulose verwendet werden. Bei dieser Therapie gehört es aber weiterhin zu den wichtigsten Mitteln, besonders bei schweren Erkrankungen. Da die Substanz praktisch immer in Kombination mit anderen Tuberkulostatika zugeführt wird, genügen meistens Streptomycintagesdosen von 0,5 bis 1 g intramuskulär, die auf 2 bis 3 Einzeldosen verteilt werden. In schweren Fällen sind Tagesdosen von 1 bis 1,5 g notwendig, eventuell auch vorübergehend höhere Dosen bei Meningitis tuberculosa, Miliartuberkulose oder nach chirurgischer Therapie der Lungentuberkulose. Die Substanz kann auch intravenösen Dauerinfusionen zugesetzt werden.

Neomycin

Dieses aus *Streptomyces fradiae* gewonnene Antibiotikum hemmt zahlreiche grampositive und gramnegative Bakterien und ist außerordentlich widerstandsfähig gegen Lagerung, Hitze, Verdauungsfermente usw. Als Neomycinsulfat¹ wird es meistens für die lokale Applikation bei infektiösen Hauterkrankungen, wie

pyogenen oder sekundär infizierten Dermatosen, Ulzerationen, sekundär infizierten Brandwunden, ferner auch bei Konjunktivitis, Hordeolum usw. verwendet. Da Neomycin vom Magen-Darm-Kanal nicht resorbiert wird, hemmt es bei oraler Zufuhr das Bakterienwachstum im Darm. Auf diese Weise läßt sich der Darm vor Operationen durch Dosen von insgesamt ca. 9 g per os in 24 Stunden ziemlich weitgehend von Bakterien befreien. Die danach folgenden infektiösen Komplikationen durch andere ungewöhnliche Keime können aber zu bedenklichen Erkrankungen führen. Andererseits kann durch die Hemmung des Wachstums der Darmbakterien die Ammoniakbildung bei Coma hepaticum stark gesenkt werden, so daß die Eiweißtoleranz beträchtlich ansteigt. Nur bei vitaler Indikation darf Neomycin intramuskulär zugeführt werden, etwa bei schweren Infektionen mit Proteus oder Pyocyaneus. Dabei ist mit Schädigungen des N. acusticus und der Nieren sowie mit einer gewissen curareartigen Wirkung ebenso wie nach Polymyxinen zu rechnen.

Paromomycin¹

Dieses aus *Streptomyces rimosus* gewonnene Antibiotikum hat eine ähnliche Indikation wie Neomycin. Außer seiner Wirkung gegen bakterielle Infektionen des Darmes hat es auch amöbicide Eigenschaften.

Kanamycin

Kanamycin² wird aus Stämmen von *Streptomyces kanamyceticus* gewonnen. Es handelt sich um eine polybasische Substanz, die aus zwei Aminoazuckern in glykosidischer Bindung an Desoxystreptamin besteht. Die antibakterielle Wirkung in vitro gleicht der von Neomycin fast vollständig. Es ist aber auch wirksam gegen die meisten Staphylokokken und auch Tuberkelbakterien. Kanamycin ist unwirksam gegen Streptokokken, Pneumokokken und Clostridien. Leider ist mit einer schnellen Entwicklung von kanamycinresistenten Erregern zu rechnen. Mit Penicillin und Breitspektrumantibiotika besteht dann keine gekreuzte Resistenz, dagegen mit Neomycin. Kanamycin wird kaum vom Magen-Darm-Kanal aufgenommen, es passiert die Blut-Hirn-Schranke nur bei Meningitis. Zur Erhaltung wirksamer Blutspiegel müssen die intramuskulären Injektionen in 8- bis 12-Stunden-Abständen wiederholt werden.

Nebenwirkungen. Kanamycin kann in Abhängigkeit von der Höhe der Dosis und der Behandlungsdauer bei jedem Menschen eine irreversible Schädigung des N. cochlearis erzeugen. Ständige Hörproben sind nötig, aber Taubheit, Schwindel und Ohrensausen können auch noch nach Absetzen des Mittels auftreten. Die

¹ Bykomycin®

¹ Humatin®

² Kanamytrex®, Resistomycin®

ototoxischen Wirkungen von Kanamycin, Streptomycin und Neomycin addieren sich. Die nach Kanamycin unter Umständen auftretenden nephrotoxischen Wirkungen sind bei vorher Nierengesunden reversibel. Eine gewisse schmerzhafte lokale Reizwirkung ist nach intramuskulärer Injektion bemerkbar. Allergische Reaktionen sind selten zu beobachten.

Indikationen. In Anbetracht der Ototoxizität ist es nötig, in jedem Falle die Indikation sehr scharf abzuwägen und mit möglichst niedrigen Dosen und kurzer Behandlungsdauer auszukommen. Tagesdosen von 15 mg/kg sollten nicht überschritten werden; bei Nierenerkrankungen sind noch geringere Dosen angezeigt. Intramuskuläre Zufuhr kommt vor allem bei Infektionen mit gramnegativen Erregern in Betracht, die gegen andere Antibiotika resistent sind, eventuell auch Gaben per os bei Infektionen mit Salmonellen und Shigellen in Tagesdosen von 15 bis 30 mg/kg. Zur präoperativen Behandlung des Darmes und bei Coma hepaticum ist es in ähnlicher Weise verwendbar wie Neomycin.

Gentamycin¹

Es besitzt das größte Wirkungsspektrum aus der Gruppe der Aminoglycoside und kann daher noch gegen Stämme verwendet werden, die gegen Neomycin oder Kanamycin resistent sind. Auch dieses Antibiotikum kann Gleichgewicht, Gehör und Nieren schädigen. Es wird gegen Infektionen mit *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, Proteusstämmen, Klebsiellen und Staphylokokken mit Erfolg gegeben, besonders wenn es sich um Infektionen der Harnwege oder nach Verbrennungen (auch lokale Anwendung) handelt.

Erythromynggruppe, Makrolide

Die Antibiotika dieser Gruppe besitzen ein makrozyklisches Laktongerüst: Makrolide. *Erythromycin*², ein aus *Streptomyces erythreus* gewonnenes Antibiotikum hat ein zwischen Penicillin und Tetracyclinen einzuordnendes Wirkungsspektrum. Die Substanz sollte vor allem bei Penicillinallergie und zur Behandlung von Infektionen mit penicillin- oder tetracyclinresistenten Staphylokokken und Enterokokken verwendet werden. Allerdings können auch erythromycinresistente Staphylokokken entstehen. *Erythromycin ist in den üblichen Dosen bakteriostatisch wirksam.* Da es durch Säure zerstört wird, muß es in magensaftunlöslichen Kapseln zugeführt werden. Es wird gewöhnlich in Dosen von 0,3 bis 0,4 g per os im Abstand von 6 Stunden verabreicht. Nebenwirkungen von seiten des Magen-

Darm-Kanals können vorkommen (Nausea, Erbrechen und Durchfälle). Nach Zufuhr des säurestabilen, daher stärker wirksamen wasserlöslichen Propionyl-Erythromycin-Laurylsulfat¹ sind selten intrahepatische Cholestasen beobachtet worden, die wohl auf einer Sensibilisierung beruhen. Derartige Nebenwirkungen sind nach Stearat² für die orale Zufuhr und nach Äthylsuccinat² bzw. Lactobionat für die intramuskuläre bzw. intravenöse Injektion nicht beschrieben worden.

*Oleandomycin*³ und *Spiramycin*⁴ sind weitere Antibiotika aus Streptomycesstämmen. Sie haben praktisch dasselbe Wirkungsspektrum wie Erythromycin. Da die drei genannten Stoffe gekreuzte Resistenz untereinander zeigen und auch dieselben Nebenwirkungen haben, sind ihre Indikationen und die Begrenzung ihrer Verwendung dieselben.

Lincomycin⁵, Clindamycin⁶

Sie zeigen ein ähnliches Wirkungsspektrum wie Erythromycin, sind aber keine Makrolide. Da sie sich relativ stark im Knochengewebe anreichern, werden Lincomycin und Clindamycin besonders bei Osteomyelitis empfohlen.

Polypeptide

Bacitracin

Bacitracin ist ein aus *Bacillus subtilis* gewonnenes bakterizides Gemisch von Polypeptiden mit einer Wirkung gegen zahlreiche grampositive Erreger, wie Staphylokokken, Streptokokken, Pneumokokken, anaerobe Kokken, Clostridien, ferner auch Spirochäten, Amöben, Gonokokken und Meningokokken. Es ist unwirksam gegen die meisten aeroben gramnegativen Bakterien. Ähnlich wie Penicillin hemmt Bacitracin den Aufbau der Bakterienzellwand. Die Substanz beeinflusst oft Infektionen, die auf Penicillin nicht ansprechen. Bacitracin wird weder aus dem Magen-Darm-Kanal noch nach lokaler Applikation aus den Meningealräumen resorbiert. Es findet häufig kombiniert mit Neomycin Verwendung zur lokalen Behandlung von Infektionen der Haut und der Schleimhäute⁷. Für die Behandlung von Systemerkrankungen wird die Substanz mit Rücksicht auf die nephrotoxische Wirkung nur bei vitaler Indikation verwendet, wenn andere Mittel versagen. Bacitracin wird dann in Tagesdosen von höchstens 100000 I.E. intramuskulär auf 3 Teildosen

¹ Neo-Erycin®, Neo-Ilotocin®

⁴ Selectomycin®

² Erytrocin®-Präparate

⁵ Cillimycin®

³ Oleandocyn®

⁶ 7-Desoxy-7-chlor-Lincomycin, Sobelin®

⁷ Nebacetin® ist ein Gemisch aus Neomycin und Bacitracin

¹ Refobacin®, Sulmycin®

² Erycin®

verteilt injiziert. Die Tagesdosen bei oraler Zufuhr sind gleichfalls etwa 100 000 I.E. Äußerlich werden Salben und Lösungen mit etwa 500 I.E./g angewendet.

Polymyxin B

Aus dem sporenbildenden Erdbazillus *Bacillus polymyxa* wurden einige bakterizide Polymyxine gewonnen, von denen Polymyxin B am wenigstens giftig ist. Es handelt sich um ein basisches Polypeptid mit dem Mol.-Gewicht von ca. 1000. Es erhöht die Permeabilität der bakteriellen Cytoplasmamembran, so daß niedermolekulare Stoffe verlorengehen. Polymyxin ist nur gegen gramnegative Erreger wirksam, vor allem gegen *Pseudomonas aeruginosa* (*Pyozyaneus*), *Aerobacter aerogenes*, *Escherichia coli*, die Shigellagruppe und *Haemophilus influenzae*. Eine Entwicklung von resistenten Keimen scheint nicht vorzukommen. Bei Systemerkrankungen muß Polymyxin B als Sulfat intramuskulär auf 6- bis 8-Stunden-Abstände verteilt injiziert werden, möglichst nicht über 2,5 bis 3 mg/kg täglich, bei Meningitis zusätzlich intralumbal. Mit einer Resorption aus dem Magen-Darm-Kanal ist nicht zu rechnen. Die Dosen für orale Gaben sind 4mal täglich 75 bis 100 mg. Die Substanz hat neurotoxische und nephrotoxische Nebenwirkungen. Parästhesien, Schwindel, Benommenheit, Reizbarkeit und Fieber kommen vor. Die Nierenfunktion ist besonders bei vorher geschädigter Niere zu kontrollieren.

Polymyxin E (Colistin) ist ein aus dem sporenbildenden *Bacillus colistinus* gewonnenes zyklisch gebautes Polypeptid mit bakteriziden Eigenschaften, die wie auch die Nebenwirkungen weitgehend mit denen von Polymyxin B übereinstimmen.

Tyrothricin

Tyrothricin¹ wird aus dem sporenbildenden Bodenbakterium *Bacillus brevis* gewonnen. Es besteht aus den beiden Polypeptiden Gramacidin und Tyrocidin. Die Wirksamkeit erstreckt sich auf grampositive Mikroorganismen und auf Pilze. Die Substanz ist nur für lokale Applikation auf Wunden oder zur Spülung von Körperhöhlen oder zur Inhalation verwendbar, nicht zur oralen oder parenteralen Zufuhr. Wegen der Gefahr der Reizwirkung auf die Meningen sind Spülungen in der Nähe des Subarachnoidalraumes zu vermeiden. Die wirksame Konzentration von Tyrothricin für die lokale Applikation ist etwa 0,25 bis 0,5 mg/ml.

Antibiotika mit Wirkungen gegen Pilze

Nystatin² ist ein aus *Streptomyces noursei* gewonnenes Antibiotikum, das mitunter zur loka-

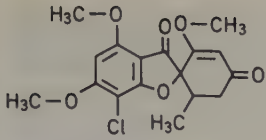
len Behandlung von *Candida-albicans*-Infektionen von Mundhöhle und Vagina erfolgreich verwendet werden kann. Es ist zur Behandlung und Prophylaxe von Darminfektionen bei genügend hoher Dosierung auch geeignet. Die Dosierung beträgt alle 8 Stunden 500 000 E per os.

Amphotericin B ist ein Antibiotikum aus *Streptomyces-nodosus*-Stämmen mit einer mehr *fungistatischen als fungiziden* Wirkung auf verschiedene Systempilzerkrankungen. So kommt es in Betracht bei Histoplasmose, Blastomykose, manchen Infektionen mit *Cryptococcus neoformans* (*Torula histolytica*), anderen Pilzen, darunter manchmal auch *Candida*. Amphotericin B muß intravenös mit einer Dauerinfusion zugeführt werden, da es nach oraler Zufuhr nicht wirksam ist. Wegen starker lokaler Reizwirkung sind große Verdünnungen bei den intravenösen Infusionen, aber auch bei der eventuellen Injektion in den Liquorraum bei Meningitis herzustellen. Tagesdosen sind 0,25 bis 1 mg/kg. Die Therapie ist mindestens 4 bis 8 Wochen durchzuführen. *Nebenwirkungen* können in Form von verschiedenen allergischen Reaktionen auftreten. Lebeschmerzen, Durchfälle, Appetitlosigkeit kommen vor. Mit Schädigungen der Nierenfunktion ist zu rechnen; dabei werden die Blutwerte für Harnstoff und Reststickstoff erhöht.

Griseofulvin¹ ist ein aus Schimmelpilzen gewonnenes Antibiotikum, das nach längerer Zufuhr per os in Haut, Haare und Nägel eingelagert wird, so daß es dort *fungistatisch* bei verschiedenen Erkrankungen, wie Mikrosporie, Trichophytie und Epidermophytie, wirken kann. Die Therapie muß wochenlang, bei Beteiligung der Nägel viele Monate lang durchgeführt werden. Dies ist notwendig, weil Griseofulvin nur in neugebildetes Keratin eingebaut wird und dieses vor Pilzbefall schützt. Auf die sonst übliche lokale Behandlung soll nicht verzichtet werden. Griseofulvin ist unwirksam gegen *Candida albicans*, Pityriasis versicolor, Erythrasma, ferner auch gegen Aktinomyeten und Bakterien. Tagesdosen von 0,5 bis 1 g, auf 2 bis 4 Einzelgaben verteilt, sind meistens ausreichend, bei schwereren Erkrankungen müssen sie eventuell vorübergehend auf 2 g gesteigert werden. Störungen von seiten des Magen-Darm-Kanals kommen vor, außerdem auch verschiede-

¹ Tyrosolvin®, Tyrocid® ² Moronal®, Mycostatin®

¹ Likuden®



Griseofulvin

dene *allergische Reaktionen* der Haut und serumkrankheitsähnliche Syndrome. Die manchmal beobachteten *Leukopenien* und *Schädigungen der Nierenfunktion* waren bisher immer reversibel. Mitunter auftretende Kopfschmerzen verschwinden nach einigen Wochen trotz fortgesetzter Behandlung. Nach Tagesdosen von 2 g sind in einigen Fällen Verwirrheitszustände beobachtet worden, dagegen zeigte sich in derselben Dosierung auch nach 3 bis 6 Monaten keine Störung der Spermatogenese, obgleich die Substanz wie Colchicin die Zellteilung in der Metaphase hemmt. 30 bis 50% der Patienten zeigen splitterförmige Blutungen unter den Nägeln.

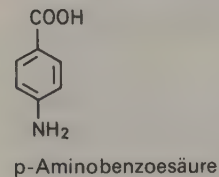
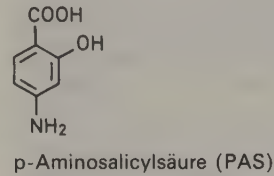
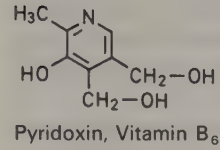
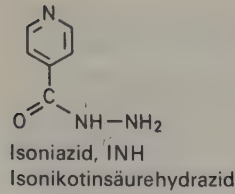
Tuberkulostatika

Es steht eine Reihe von Substanzen zur Therapie der Tuberkulose zur Verfügung. Grundsätzlich sollten bei dieser Erkrankung anfangs drei, später wenigstens zwei Tuberkulostatika kombiniert werden. Für die erste Wahl kommen nach Prüfung der Bakterienresistenz Isoniazid, Rifampicin, p-Aminosalicylsäure (PAS), Ethambutol und Streptomycin in Frage. Als günstigste Kombination wird zur Zeit Isoniazid plus Rifampicin plus Ethambutol angesehen. Über Kombinationspräparate s. S. 210 und 262.

Isoniazid

Isoniazid¹ ist das Tuberkulostatikum mit den vielseitigsten Verwendungsmöglichkeiten. Es wirkt *in vitro* schon in Konzentrationen von ca. 0,05 mg/l hemmend auf Tuberkelbakterien, während die entsprechenden Konzentrationen von Streptomycin etwa 10mal, von p-Aminosalicylsäure noch erheblich höher liegen müssen. Der Wirkungsmechanismus des Isoniazid ist unbekannt. Iproniazid², das Isopropylderivat des Isoniazid, ist zwar tuberkulostatisch wirksam, jedoch zu toxisch.

¹ Neoteben®, Rimifon® ² Marsilid®



Isoniazid wird vom Magen-Darm-Kanal gut und schnell *resorbiert*. Das Maximum der Blutkonzentration wird nach 1 bis 3 Stunden erreicht. Nach einer Dosis von 3 mg/kg per os ist ein tuberkulostatisch wirksamer Blutspiegel von mindestens 0,4 mg/l noch 6 bis 24 Stunden lang festzustellen. Die Substanz verteilt sich gleichmäßig im gesamten Körper. Sie passiert die Plazenta und dringt in alle Körperflüssigkeiten einschließlich des Liquor cerebrospinalis ein. Dies ist für die Behandlung und Prophylaxe der tuberkulösen Meningitis ausschlaggebend. Nach intramuskulärer Injektion ist der Verlauf der Blutspiegelkurve ähnlich wie nach oraler Zufuhr. Während im Harn ca. 10% unverändert ausgeschieden werden, erscheint der größte Teil in bakteriostatisch unwirksamer Form als Acetylierungsprodukt im Harn (s. auch S. 263).

Nebenwirkungen sind bei der stets notwendigen längeren Zufuhr von Isoniazid vorwiegend von seiten des Zentralnervensystems zu beobachten. Dabei kann es zu Schwindel, Kopfschmerzen, Benommenheit, Hyperreflexie, Muskelzuckungen, Parästhesien und sehr selten Encephalopathien kommen, ferner auch zu Trockenheit des

Mundes und Störungen von seiten des Magen-Darm-Kanals und der Blase. Selten sind auch Leberschädigungen und Agranulozytosen beschrieben worden. Die Störungen des peripheren Nervensystems lassen sich durch gleichzeitige Gabe von Pyridoxin bessern, ohne bei der üblichen Dosierung den chemotherapeutischen Effekt abzuschwächen. Anscheinend werden die sich am Zentralnervensystem abspielenden Nebenwirkungen durch Glutaminsäure günstig beeinflusst.

Die *Anwendung* von Isoniazid erstreckt sich auf die Tuberkulosebehandlung und -prophylaxe. Zur Vermeidung von stärkeren Nebenwirkungen und zur Verhinderung der Entwicklung von resistenten Stämmen ist die Therapie in Kombination und mit möglichst geringen Dosen durchzuführen, zum Beispiel täglich 4 bis 5 mg/kg per os oder, wenn nötig, auch intramuskulär auf 3 Einzeldosen verteilt. Nur bei Meningitis tuberculosa und Miliartuberkulose sind die Dosen vorübergehend zu verdoppeln. Es hat sich gezeigt, daß klinische Besserungen auch trotz Entwicklung von resistenten Stämmen eintreten können, anscheinend, weil die Virulenz der Erreger abgenommen hat. Die *Chemoprophylaxe* mit Isoniazid bei *tuberkulinnegativen Kindern* in der Umgebung einer offenen Tuberkulose oder auch die *präventive Chemotherapie* bei *tuberkulinpositiven Kindern*, nach Masern und Keuchhusten, nimmt an Bedeutung ständig zu. Auch zur *Rezidivprophylaxe* bei Kindern und Erwachsenen wird Isoniazid verwendet.

p-Aminosalicylsäure

p-Aminosalicylsäure (PAS)¹ hemmt das Wachstum von Tuberkelbakterien in Konzentrationen von 1 mg/l. Diese Hemmung läßt sich wiederum durch Zugabe des Bakterienwuchsstoffes p-Aminobenzoessäure aufheben. Es handelt sich hier um eine *Konkurrenz* der beiden sich gegenseitig verdrängenden Substanzen am *Wirkungsort*.

p-Aminosalicylsäure wird nach oraler Zufuhr *schnell resorbiert*. Die Blutkonzentration erreicht nach 1 bis 2 Stunden das Maximum, fällt aber dann infolge der schnellen Ausscheidung durch die Nieren laufend ab. Deshalb müssen große Mengen der Substanz zugeführt und die Einzeldosen in Abständen von 4 bis 6 Stunden verabreicht werden. Die Tagesdosen sind gewöhnlich 10 bis 15 g.

¹ Aminox®, Pasalon®

Nebenwirkungen. Mit verschiedenen *Störungen* der Magen-Darm-Funktion ist infolge der lokalen Reizwirkung von p-Aminosalicylsäure zu rechnen. Oberbauschmerzen, Appetitlosigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Durchfälle können vorkommen. Die Verminderung des Prothrombinspiegels im Blut läßt sich wie nach anderen Salicylaten durch Vitamin-K-Zufuhr beseitigen oder verhindern. Die selten beobachtete Hemmung der Thyroxinproduktion, die wie nach Methylthiouracil auf einer Hemmung des Jodeinbaus in das Thyroxinmolekül beruht, läßt sich durch Gaben von Schilddrüsenhormon ausgleichen. Mit allergischen Reaktionen von verschiedenen Ausmaßen ist nach p-Aminosalicylsäure zu rechnen.

Indikationen und Anwendung. p-Aminosalicylsäure läßt sich sehr gut für Kombinationen mit den anderen Tuberkulostatika verwenden. Die Dosen der einzelnen Substanzen können dann vermindert werden, gleichzeitig wird die Gefahr der Resistenzentwicklung reduziert.

Rifampicin

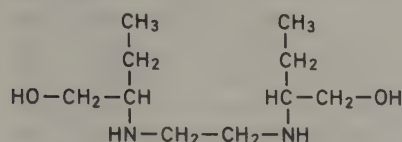
Rifampicin¹ gehört zu der Gruppe der Rifampicine, dies sind komplexe, makrozyklische Antibiotika aus *Streptomyces mediterranei*. Es findet ausschließlich Anwendung zur Behandlung der Tuberkulose. Der genaue Wirkungsmechanismus ist nicht bekannt. Es beeinträchtigt die bakterielle RNS-Synthese durch Beeinflussung der DNS-abhängigen RNS-Polymerase. Es ist nicht ausgeschlossen, daß ähnliche Wirkungen auch in Warmblüterzellen auftreten können, denn die Substanz ist teratogen bei Tieren. Rifampicin darf daher nicht während der ersten 3 Monate der Schwangerschaft gegeben werden. Auch bei Therapiebeginn muß eine Gravidität ausgeschlossen sein. Unter einer Rifampicin-Therapie ist mit einem beschleunigten Abbau von Östrogenen auf Grund einer Enzyminduktion in der Leber zu rechnen (s. auch S. 257).

Rifampicin ist per os gut wirksam und verteilt sich gleichmäßig im Körper, einschließlich des Liquor cerebrospinalis. Die höchste Konzentration findet sich in Leber und Galle. Die Tagesdosen liegen bei 450 bis 600 mg einmal täglich in Kombination mit anderen Tuberkulostatika. Bei Vorliegen eines Leberschadens ist Rifampicin kontraindiziert. Magen-Darm-Störungen und allergische Reaktionen kommen vor, besonders gehäuft nach intermittierender Zufuhr.

¹ Rimactan®

Ethambutol

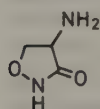
Ethambutol¹ wird gut resorbiert und weitgehend renal ausgeschieden. Der Wirkungsmechanismus ist unbekannt. Es eignet sich ausschließlich zur Kombinations-therapie. Ethambutol wird mit Erfolg als Tuberkulostatikum, besonders auch bei Resistenz gegen andere Mittel verwendet, Nebenwirkungen treten verhältnismäßig selten auf, Leukopenie, allergische Reaktionen, periphere Neuritis und Nierenschädigung können vorkommen, über eine Verschlechterung der Sehschärfe und Verlust des Grünsehens wurde berichtet. Bei frühzeitigem Absetzen gehen die Sehstörungen zurück. Wird die Therapie jedoch fortgesetzt, besteht die Gefahr einer retrobulbären Neuritis. Ein Nierenschaden ist eine relative Kontraindikation. Die normale Tagesdosis beträgt 15 bis 25 mg/kg einmal täglich.



2,2'-(Äthylendiimino)-di-1-butanol, Ethambutol

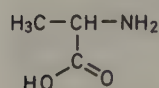
Cycloserin²

Dieses aus Streptomycesstämmen gewonnene Antibiotikum ist unwirksam gegen eine Reihe von Erregern, kommt aber zur Behandlung der Tuberkulose in Ausnahmefällen in Betracht. Die tuberkulostatische Wirkung ist geringer als bei den anderen Mitteln. Cycloserin verhindert beim Aufbau der Bakterienwand die Verwertung von Aminosäuren, insbesondere des chemisch nahe verwandten Alanin. Die toxischen Nebenwirkungen sind beträchtlich. Sie können schon in therapeutischen Dosen auftreten. Kopfschmerzen, Schwindel, apathische oder psychotische Zustände kommen vor, ferner epileptische Krämpfe in Form von petit mal oder grand mal. Alle Erscheinungen sind nach Absetzen des Mittels reversibel. Bei oralen Gaben von 2mal täglich 250 mg sind die toxischen Reaktionen meistens weniger zu fürchten. Dabei liegen die Blutkonzentrationen bei 25 bis 30 mg/l.



D-Cycloserin

4-Amino-3-isoxazolidinon

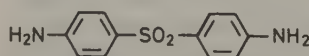


D-Alanin

¹ Myambutol® ² D-Cycloserin Roche®

Mittel gegen Lepra

Einige im Anschluß an die Synthese von Sulfonamiden hergestellte Sulfone zeigten gewisse tuberkulostatische Wirkungen, die aber für die Therapie nicht ausreichend waren. Dagegen haben sich Mittel dieser Gruppe zur Behandlung der Lepra bewährt, zum Beispiel 4,4'-Diaminodiphenylsulfon (DADPS) und sein Derivat Glucosulfon¹, das intravenös zugeführt werden kann. Der Wirkungsmechanismus dieser Mittel ist unklar. Eine gewisse antagonistische Wirkung läßt sich auch hier wie bei Sulfonamiden durch p-Aminobenzoesäure erzielen. Andere Sulfonamide sind aber gegen Lepra unwirksam. 4,4'-Diaminodiphenylsulfon hat zahlreiche, zum Teil schwere Nebenwirkungen, darunter hämolytische Anämien, Neuritiden, Psychosen, Leberschädigungen.



4,4'-Diaminodiphenylsulfon

Thiambutosin² ist ein brauchbares Mittel, gegen das die Erreger aber nach 2 bis 3 Jahren resistent werden. Clofazimin³ hat sich bei Lepra und Lepraaktionen bewährt. Resistenzen wurden bisher nicht beobachtet.

Einige Tuberkulostatika haben mehr oder weniger starke Wirkungen bei Lepra. Streptomycin läßt sich aber wegen seiner ototoxischen Wirkungen nicht verwenden. Isoniazid und p-Aminosalicylsäure wirken hier ungenügend. Dagegen ist das bei Tuberkulose durch andere Substanzen übertroffene Thioacetazon⁴ manchmal wirksam. Der Effekt von Rifampicin scheint dem von 4,4'-Diamino-diphenyl-sulfon zu entsprechen.

Mittel gegen Trichomonas-Infektion

Die Behandlung wird am besten mit Metronidazol⁵ durchgeführt, es wird per os in Tagesdosen von 0,5 bis 0,75 g 5 bis 10 Tage verabreicht. Stets ist auch der Sexualpartner des Kranken zu behandeln.

- ¹ Promin® = Diaminodiphenylsulfon-N-N-diglukosenatrium-sulfonat
- ² Ciba 1906® = N-p-Butoxy-phenyl-N'-dimethylaminophenyl-thioharnstoff
- ³ Lampren® = 3-(p-Chloranilino)-10-(p-chlorphenyl)-2,10-dihydro-2-isopropyliminophenazin
- ⁴ Conteben® = (4-Acetylaminobenzaldehydthiosemicarbazon)
- ⁵ Clont® = 1-Hydroxyäthyl-2-methyl-5-nitro-imidazol

Mittel gegen Malaria

Da die Malariaparasiten während jeder Phase ihrer Anwesenheit im menschlichen Organismus nicht nur verschiedenes Aussehen, sondern anscheinend auch einen verschiedenen Stoffwechsel haben, sind für verschiedene Phasen jeweils verschiedene Arzneimittel notwendig. Die durch den Mückenstich übertragenen *Sporozoiten* sind durch keines der bisher verfügbaren Mittel abzutöten. Die dann in der *primären Gewebsphase* vorhandenen *primären exoerythrozytären Formen* sind therapeutisch schwer und nur durch wenige Substanzen zu beeinflussen, während die in der *ungeschlechtlichen Phase* auftretenden *Schizonten* leichter, aber in den meisten Fällen durch andere Mittel beseitigt werden als die in der *geschlechtlichen Phase* auftretenden *Gametozyten*. An die primäre Gewebsphase kann sich besonders bei der Infektion mit *Plasmodium vivax* (Tertiana) und *Plasmodium malariae* (Quartana) eine chronische, sekundäre Gewebsphase anschließen, die therapeutisch ebenso wie die primäre Gewebsphase beeinflusst werden muß.

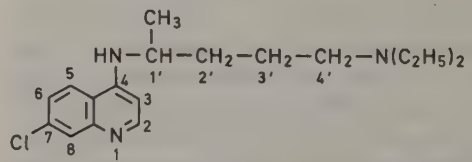
Das klassische Mittel gegen die Malaria, das Jahrhunderte allein Verwendung gefunden hat, war die Chinarinde bzw. das daraus gewonnene Alkaloid Chinin. Diese Substanz vermag zwar in vielen Fällen die durch die Schizonten verursachten akuten Erscheinungen zu beseitigen, aber meistens nicht Rückfälle zu verhindern. In manchen tropischen Gebieten ist man gezwungen, wieder auf Chinin zurückzugreifen, da sich eine völlige Resistenz der Malariaerreger gegen die modernen Mittel entwickelt hat. Für eine „Radikalkur“ der Malaria ist zu fordern, daß das Arzneimittel oder eine Kombination mehrerer Mittel 1. (Blut-)Schizonten, 2. Gametozyten und 3. exoerythrozytäre Gewebsformen (Gewebschizonten) beseitigt. Eine nur die klinischen Erscheinungen vorläufig unterdrückende Therapie oder Prophylaxe, die aus praktischen Gründen manchmal zweckmäßig sein kann, wird als „*Suppressivbehandlung*“ bezeichnet. Diese Maßnahmen müssen später durch eine Radikalkur abgeschlossen werden. Da bei der Infektion mit *Plasmodium falciparum* (Tropica) alle exoerythrozytären Formen in das Blut übergehen, genügt bei dieser Erkrankung die Verabreichung eines Schizontenmittels während des passenden Zeitraumes.

Eine wirkliche Prophylaxe gegen Malaria durch Arzneimittel ist noch nicht möglich. Das Mittel müßte die Sporozoiten oder andere präerythrozytäre Formen abtöten.

Die besten gegen verschiedene Formen der Malaria wirksamen Mittel sind *Chloroquin*, *Primaquin* und *Pyrimethamin*. Falls sich gegen alle modernen Mittel eine Resistenz entwickelt hat, kann auf Chinin zurückgegriffen werden.

Chloroquin

Chloroquin¹ ist ein sehr gut wirksames Mittel gegen die Blutschizonten aller Malariaformen. Chloroquin bewirkt bei einer Tropica mit der Beseitigung der akuten Erkrankung ohne weiteres eine völlige Heilung. Dagegen vermag es bei der Tertiana und Quartana nur die durch Schizonten verursachten akuten Erscheinungen zu beseitigen oder diese bei einer Suppressivbehandlung zu verhindern. In allen diesen Fällen ist zur Beseitigung der Gametozyten und extraerythrozytären Formen eine Behandlung mit Primaquin anzuschließen oder auch gleichzeitig durchzuführen. Auch bei der Tropica ist die Beseitigung der meist nur noch kurze Zeit vorhandenen Gametozyten mit Rücksicht auf die Übertragungsmöglichkeit auf Anopheles durch kurze Primaquinbehandlung zweckmäßig.



Chloroquin
4-(4'-Diäthylamino-1'-methylbutylamino)-7-chlor-quinolin

Chloroquin wird *schnell* vom Magen-Darm-Kanal resorbiert. Die Leber kann mehr als 500mal höhere Konzentrationen von Chloroquin aufweisen als das Blutplasma. Diese starke Bindung an verschiedene Gewebe ist für die lang anhaltende Wirkung verantwortlich. Sie ist auch von Bedeutung für die Therapie der Leberinfektionen mit Amöben (s. S. 229). Für die Behandlung eines Anfalles von Malaria genügen meistens *orale Gaben* von insgesamt 2,5 g Chloroquindiphosphat (entsprechend 1,5 g Base) in 2 bis 3 Tagen. Nur selten sind intramuskuläre Injektionen nötig. Zur Suppressivbehandlung werden 0,5 g jeden 7. Tag gegeben.

Nebenwirkungen. Bei der Suppressivbehandlung der Malaria sind nur selten Kopfschmerzen, Hautjucken, Sehstörungen und Magen-Darm-Beschwerden zu beobachten. Alle Erscheinungen sind nach Absetzen des

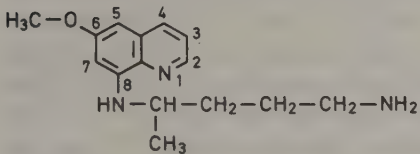
¹ Resochin®

Mittels reversibel. Bei der langdauernden Chloroquintherapie von Erythematodes und chronischer rheumatischer Arthritis treten zahlreiche weitere Nebenwirkungen auf, die auf S. 114 besprochen werden.

Primaquin

Primaquin hat wegen seiner geringeren Nebenwirkungen das nahe verwandte, lange Zeit verwendete Pam-aquin¹ völlig ersetzt.

Primaquin² hat eine gute Wirkung auf die extraerythrozytären Formen der Malaria und gegen alle Gametozyten, während es die (Blut-) Schizonten nicht ausreichend abtötet. Eine Kombination mit Chloroquin ist deshalb notwendig. Primaquin wird schnell vom Magen-Darm-Kanal resorbiert, im Körper weitgehend abgebaut. Die Reste werden in kurzer Zeit ausgeschieden. Eine Speicherung findet nicht statt. Die Nebenwirkungen des Primaquins sind im allgemeinen gering. Mitunter kommt es zu Appetitlosigkeit, Nausea, Lebschmerzen, ferner auch zu einer leichten Methämoglobinbildung, eventuell auch Granulozytopenie. Bemerkenswert ist eine Idiosynkrasie gegen Primaquin auf Grund einer genetisch bedingten biochemischen Abartigkeit, die zuerst bei einem Teil der Negerbevölkerung beobachtet wurde. Primaquin erzeugt bei diesen Menschen eine intravasale Hämolyse (Näheres s. S. 264).



Primaquin

8-(4'-Amino-1'-methylbutylamino)-6-methoxy-chinolin

Indikationen. Primaquin ist im Anschluß an die Therapie der akuten Erscheinungen durch Chloroquin³ zur Beseitigung der *exoerythrozytären Formen* und der *Gametozyten* der Malaria geeignet. Es wird 14 Tage lang in Dosen von 15 mg per os verabreicht. Dasselbe Verfahren ist bei Verdacht einer Malariainfektion nach Verlassen des Gefährdungsgebietes anzuwenden. Zur Beseitigung von Gametozyten genügt eine Kur von 3 Tagen.

¹ Plasmochin®

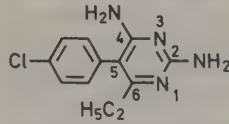
³ Resochin®

² Primaquine-Bayer®

⁴ Daraprim®

Pyrimethamin

Pyrimethamin⁴ ist aus einer Fortentwicklung von Substanzen entstanden, die Antimalariawirkungen haben, wie das Biguanidderivat Proguanil¹, und andererseits Pyrimidinderivaten mit Antifolsäurewirkungen. Es wirkt gut auf *exoerythrozytäre Formen*, während die Wirkung auf Schizonten bei akuten Erscheinungen zu langsam ist. Die Krankheitsübertragung wird unterbrochen, weil es die Sporogonie im Moskito hemmt.



Pyrimethamin

2,4-Diamino-5-p-chlorphenyl-6-äthyl-pyrimidin

Die Substanz wird langsam, aber vollständig vom Magen-Darm-Kanal resorbiert. Sie hat eine Halbwertszeit von 4 Tagen. Eine wöchentliche Dosis von 25 mg per os ist zur Suppressivbehandlung ausreichend. Bei akuten Erscheinungen ist Pyrimethamin mit Chloroquin zu kombinieren. Proguanilresistente Stämme sind auch gegen Pyrimethamin resistent. Nur nach großen Dosen kann es zu einer Megaloblastenanämie kommen, die sich nach Absetzen zurückbildet; sie ist auf eine Antifolsäurewirkung von Pyrimethamin zu beziehen, die bisweilen auch zur Behandlung einer Polyzythämie ausgenutzt wird. Eine schnellere Wirkung bei Malaria vivax hat der mit Pyrimethamin verwandte Folsäureantagonist Methotrexat (s. S. 235).

Mittel gegen Amöben

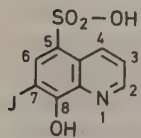
Für die Behandlung der Infektionen mit *Entamoeba histolytica* müssen die Mittel gegen die vegetativen Magnaformen („Gewebe-Amöbizide“) von den Mitteln gegen die Minutaformen und Zysten („Kontakt-Amöbizide“) unterschieden werden. Gegen die Magnaformen, welche die akuten Erscheinungen im Darm und in der Leber (Hepatitis, Leberabszeß) verursachen, sind Emetin und das Antimalariamittel Chloroquin sehr gut wirksam; dabei ist das letztgenannte wegen wesentlich geringerer Nebenwirkungen vorzuziehen. Chloroquin wird per os in Dosen von 4mal täglich 0,25 g an den ersten 2 bis 4 Tagen,

¹ Chloroguanid, Paludrin®, 1-(4'-Chlorphenyl)-4-iso-propylbiguanid

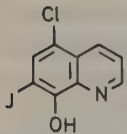
dann 2mal täglich 0,25 g für 10 bis 14 Tage gegeben. Um die Entstehung einer chronischen Erkrankung zu vermeiden, muß jede Bekämpfung der Magnaformen durch Emetin oder Chloroquin mit einer Beseitigung der intestinalen Formen durch die unten genannten Mittel kombiniert werden. Die intestinalen Formen werden durch halogenierte Chinolinderivate oder organische Arsenverbindungen oder meist in Kombination mit den genannten Mitteln durch Tetracycline gut beeinflusst.

Emetin ist ein Alkaloid aus *Radix Ipecacuanhae*. Diese Wurzel wird seit Jahrhunderten gegen Dysenterie, die reine Substanz seit einigen Jahrzehnten mit Erfolg gegen die Magnaformen verwendet. Wegen toxischer Nebenwirkungen, zum Beispiel an Herz, Gefäßen, Nervensystem, Darmkanal, sollte das Mittel, wenn möglich, vermieden werden oder durch das ebenso wirksame, aber weniger toxische 2-Dehydroemetin ersetzt werden.

Halogenierte Chinoline. Einige jodierte Chinoline sind brauchbar gegen intestinale Formen der Amöbendysenterie, zum Beispiel das seit mehr als 40 Jahren verwendete Chiniofonum¹ oder das ähnlich wirkende Jodchloroxychinolin². Diese Mittel sind außerdem Desinfizienten. Sie wirken vielleicht über eine Jodabspaltung. Die Resorption aus dem Darm ist gering. Wegen langsamer Ausscheidung ist aber mit Kumulation zu rechnen. Nausea, Durchfälle und Kopfschmerzen können vorkommen. Bei Amöbendysenterie



Chiniofonum
7-Iod-8-hydroxy-chinolin-5-sulfonsäure



Jodchloroxychinolin, Clioquinol
5-Chlor-7-Iod-8-hydroxy-chinolin

werden 7 bis 15 Tage lang von Chiniofonum per os 3mal täglich 0,5 g oder von Jodchloroxychinolin 3mal täglich 0,25 bis 0,5 g gegeben. Zusätzliche hohe Einläufe sind wahrscheinlich nicht nötig, wenn mit Chloroquin¹ kombiniert wird. Über Nebenwirkungen s. S. 202.

Organische Arsenverbindungen. Seit längerer Zeit wurden immer wieder organische Arsenverbindungen mit fünfwertigem Arsen zur Behandlung der Amöbendysenterie mit wechselndem Erfolg gegeben. Dabei ist nur mit einem Einfluß auf intestinale Infektionen zu rechnen. Die Toxizität von *Glycobiarsol*² ist wegen schlechter Löslichkeit und schlechter Resorption aus dem Darm gering. Bei extraintestinalen Infektionen und tiefgreifenden geschwürigen Prozessen ist mit Chloroquin zu kombinieren. Bei Arsenüberempfindlichkeit und bestehendem Leber- und Nierenschaden darf das Mittel nicht gegeben werden. Die Dosis ist 3mal täglich 0,5 g per os 7 Tage lang.

Tetracycline sind häufig gut wirksam gegen die intestinalen Formen der Amöbeninfektionen. Dasselbe gilt für *Bacitracin*. Die Mittel, über deren sonstige Wirkungen bereits berichtet wurde, werden entweder allein oder kombiniert mit den anderen Mitteln gegeben. Bei extraintestinalen Formen ist eine Kombination³ von *Glycobiarsol* mit Chloroquin notwendig. Von *Oxytetracyclin*³ oder *Chlortetracyclin*⁴ werden bei dieser Erkrankung im 6-Stunden-Abstand 10 Tage lang je 0,5 g per os gegeben.

Sehr bewährt hat sich *Metronidazol*⁵ 8stündlich 0,75 g 10 Tage lang, allerdings wird nicht immer die Entstehung eines Leberabszesses verhindert, der dann durch Chloroquin oder Dehydroemetin behandelt werden muß.

Mittel gegen weitere Tropenkrankheiten

Bei *Lambliasis* haben sich oft die früher gegen die Schizonten der Malaria verwendeten Acridinderivate wirksam erwiesen, zum Beispiel Mep-

¹ Resochin®

² Viasept® = p-Glycoloyl-aminophenyl-arsonsäures Wismut

³ Neoviasept®

⁴ Terramycin®

⁵ Aureomycin®

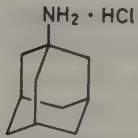
⁶ Clont®

¹ Yatren® ² Vioform®

acrin¹. Bei *Trypanosomenerkrankungen*, besonders der afrikanischen Schlafkrankheit, ist als Prophylaktikum für 3 Monate und als Therapeutikum für frühe nichtliquorpositive Stadien Suramin² und gegen spätere Stadien der Erkrankung Tryparsamid (4-Glycylaminophenylarsonsäure) wirksam. Suramin ist auch gegen Onchozerkofilarien effektiv, ferner auch mitunter bei Pemphigus, Lichen ruber planus und Mycosis fungoides. Bei *Leishmaniosis* und bei *Schistosomiasis* sind verschiedene Antimonverbindungen, zum Beispiel Tartarus stibiatus (Brechweinstein) und Stibophen³, anwendbar. Gegen *Schistosoma haematobium* wirkt auch Lucanthon⁴. Bei *Filiariasis* ist Diäthylcarbamazin⁵ ein gutes Pharmakon.

Mittel gegen Virusinfektionen

Die Bekämpfung von Virusinfektionen besteht heute im wesentlichen noch in akuter Immunisierung oder in der Zufuhr von γ -Globulin. Trotz gewisser therapeutischer Erfolge bei einigen Viruserkrankungen steckt die spezifische Chemotherapie dieser Infektionen noch in den ersten Anfängen. Eine günstige Entwicklung hat sich aber bei der Prophylaxe der Variola angebahnt.



Amantadin⁶
Adamantyl-1-amin

*Methisazon*¹ hat sich in großen Versuchsreihen an Menschen als sehr wirksam erwiesen, wenn es während der Inkubationszeit gegeben wird, dabei verursacht es öfter Erbrechen. *Idoxuridin*² ist ein

Jodanalogon zum Thymidin. Es blockiert die Verwertung von Thymidin durch das Virus, es wirkt demnach als Antimetabolit der Nucleinsäuresynthese. Idoxuridin ist wirksam nach lokaler Applikation nur bei Herpes genitalis und bei Herpes-simplex-Keratitis, kaum dagegen bei Keratitis disciformis und unwirksam bei Herpesinfektionen der Haut. Entwicklung einer Resistenz ist häufig zu beobachten.

Versuche, die Grippe therapeutisch durch Virustatika zu beeinflussen, wurden mit Amantadin³ (Adamantanamin) unternommen. Es reduziert die Zahl der Erkrankungsfälle an Typ A₂ Grippe auf etwa die Hälfte, wenn die Einnahme mindestens 24 Stunden vor der Exposition begonnen wurde. Es ist unwirksam gegen andere Grippe-typen. Die Substanz ist nicht virucid, hemmt aber die Penetration des Virus in die Wirtszellen. Bei der Behandlung mit Amantadin treten Beschwerden von Seiten des Magen-Darm-Kanals und leichtere zentrale Störungen, aber auch Halluzinationen auf. Zur Grippeprophylaxe soll die tägliche Dosis 100 mg nicht überschritten werden. Das zweite Anwendungsgebiet von Amantadin, der Parkinsonismus (s. S. 102), erfordert meistens höhere Dosierungen, die Häufigkeit und Schwere der Nebenwirkungen nehmen entsprechend zu. Tagesdosen von 200 mg sollten nicht überschritten werden.

Bei schweren Virusinfektionen (z. B. Herpes-Virus-Enzephalitis, Herpes Zoster, Pocken) wurden Erfolge mit *Cytarabin*⁴ erzielt, einem zytostatisch wirksamen Pyrimidin-Antimetaboliten.

¹ Atebrin® und das verwandte Acranil®

² Bayer 205®, Germanin®

³ Fuadin® = Antimobisbrenzkatechin-disulfonsäure

⁴ Miracil® = 1-Diäthylamino-äthyl-amino-4-methylthioxanthron

⁵ Hetrazan® = N,N-Diäthyl-4-methyl-1-piperazin-carboxamid

⁶ Virofral®

¹ Marboran® = N-Methylisatin- β -thiosemicarbazon

² Idexur®, Iduridin®, Synmiol® = 5-Jod-2'-desoxyuridin

³ Virofral®

⁴ Alexan®

VIII. Chemotherapie der Tumoren

Zytostatika hemmen die Entwicklung und Vermehrung von schnell wachsenden Zellen. Sie werden deshalb zur Hemmung des Wachstums von Tumoren und neoplastischen Erkrankungen des hämopoetischen Systems verwendet. Ihr Effekt ist aber *nicht* so *spezifisch*, daß nicht auch andere Gewebe mit schneller Zellteilung betroffen würden. So muß bei allen bisher verwendeten Mitteln dieser Gruppe bereits in therapeutischen Dosen gleichzeitig mit der Hemmung des neoplastischen Gewebes auch mit einer Störung der Funktion des Knochenmarks, der Keimdrüsen, des Haarwachstums und mit Schädigungen des Fetus gerechnet werden.

Neben diesen mehr unspezifischen Schädigungen der Zellen ist unter dem Einfluß von Zytostatika auch eine Hemmung der zellulären Antikörperbildung nachweisbar. Dieser Effekt wird ausgenutzt, um Immunreaktionen zu unterdrücken bzw. abzuschwächen: *immunsuppressive Therapie*. Zur Anwendung kommen Pharmaka aus allen zytostatischen Gruppen, wie z. B. Cyclophosphamid, Azathioprin, 6-Mercapto-purin, Methotrexat, Aktinomycin C. Analoge Wirkungen lassen sich durch ionisierende Strahlen hervorrufen. Auch Glucocorticoide und Antilymphozytenglobulin entfalten auf Grund anderer Mechanismen ebenfalls immunsuppressive Wirkungen. Die Verwertbarkeit für die Therapie ist mit Ausnahme der Glucocorticoide wegen des Risikos der Nebenwirkungen (Keimschädigung, Karzinogenese) sehr beschränkt.

Wir sind noch weit von der *Selektivität* der Wirkung entfernt, wie wir sie bei der Chemotherapie der durch Mikroorganismen erzeugten Erkrankungen kennengelernt haben. Trotzdem läßt sich bei vorsichtiger Handhabung und Auswahl der geeigneten Mittel und ihrer zeitlichen Koordination in manchen Fällen von Polyzythämie, Lymphogranulomatose und auch von Leukämie,

Lymphosarkom und anderen Retikulosen der neoplastische Prozeß in beachtlichem Ausmaß zurückdrängen. Eine differenzierte Therapie mit mehreren Zytostatika für die Auslösung einer Remission (durch „Remissionsinduktoren“) und deren Erhaltung (durch „Remissions-erhaltende Zytostatika“) hat sich in vielen Fällen einer monotonen Therapie als überlegen erwiesen. Karzinome können dagegen nicht oder nur wenig beeinflußt werden. Eine Ausnahme in bezug auf die Nebenwirkungen bilden die *Hormone* der Nebennierenrinde und der Keimdrüsen, die aber nur zur Therapie für einige Tumorarten Verwendung finden. Da es sich dabei nicht um allgemein zytostatisch wirkende Stoffe handelt, ist bei ihnen auch nicht mit den obengenannten Nebenwirkungen zu rechnen.

Allgemeine Indikationen. Zytostatika sind nur dann indiziert, wenn eine *konventionelle Therapie* durch Operation oder Bestrahlung nicht oder nicht mehr möglich ist. Ob die oft geübte „*Rezidivprophylaxe*“ nach operativer Entfernung des Primärtumors wirklich das Angehen von Karzinometastasen verhindern kann, ist sehr fraglich, zumal die Vitalität der Körperzellen und die Immunkörperbildung ebenfalls reduziert werden. Wenn aber Immunisierungsprozesse bei der Entwicklung von Tumoren eine hemmende Rolle spielen, so würden gerade die prophylaktischen Gaben von Zytostatika natürliche Abwehrkräfte schädigen. *Alle Zytostatika zeigen bei längerer Zufuhr einen Wirkungsverlust, mit kanzerogenen Wirkungen muß gerechnet werden.*

Radioaktive Isotope

Diese Substanzen wirken im Organismus auf Grund ihrer β - oder γ -Strahlung, also durch ihre physikalischen Eigenschaften. Auch hier werden Gewebe mit hoher

Zellteilungsgeschwindigkeit am meisten betroffen. Grundsätzlich handelt es sich um dieselben Wirkungen und Nebenwirkungen wie bei der Röntgenbestrahlung. Im Einzelfall lassen sich aber Radioisotope häufig besser für gezielte Bestrahlungen einsetzen. Für diesen Zweck wird zum Beispiel Radiogold, Au^{198} , und Radiocobalt, Co^{60} , verwendet. Eine besondere Anreicherung gerade in den Zellen, die beeinflusst werden sollen, ist durch Radiophosphor, P^{32} , im Knochenmark und Radiojod, J^{131} , in der Schilddrüse zu erreichen. Toleranzgrenzen für Radioaktivität sind in bezug auf kanzerogene Wirkungen nicht festzulegen. Sie sind niedriger als früher angenommen.

Indikationen und Anwendung von P^{32} . Radiophosphor ist ein β -Strahler mit einer physikalischen Halbwertszeit von 14,3 Tagen. P^{32} wird als Phosphat intravenös oder per os zugeführt. Nach parenteraler Zufuhr ist die Hälfte der zugeführten Substanzen nach ca. 8 Tagen aus dem Körper entfernt (= biologische Halbwertszeit von 8 Tagen). P^{32} wird in alle Körperzellen aufgenommen, in besonders hohem Ausmaß in Zellen, die sich schnell teilen. Hier kann sich also die β -Strahlung am stärksten auswirken. Am meisten betroffen ist das Knochenmark, so daß die Anwendung von P^{32} bei *Polyzythämie* verständlich ist. Dabei werden 3 bis 6 Millicurie intravenös zugeführt; je nach Effekt wird die Dosis nach einigen Monaten wiederholt. Diese Therapie ist durch das spätere Auftreten von Leukämien in einem beachtlichen Teil der Fälle belastet. Die Wirkungen von P^{32} bei myeloischer und lymphatischer Leukämie und Lymphogranulomatose sind weniger günstig.

Indikationen und Anwendung von J^{131} . Radiojod ist ein β - und γ -Strahler mit einer physikalischen Halbwertszeit von 8 Tagen. Das in der Schilddrüse angereicherte J^{131} wirkt dort vornehmlich auf Grund der weichen β -Strahlung zerstörend auf das Epithel. Verglichen mit der Röntgentherapie ist die Anwendung von J^{131} immer dann vorteilhaft, wenn wirklich eine Anreicherung stattfindet, zumal andere Gewebe (z. B. die Haut) geschont werden. Die bei Hyperthyreosen verwendeten Dosen von J^{131} sind 1 bis 2 Millicurie monatlich (s. S. 171). Bei Überdosie-

rung ist mit der Entstehung von Hypothyreosen zu rechnen. Wie nach anderen Radioisotopen kann eine Keimschädigung auftreten. Da die Jodspeicherungsfähigkeit von Schilddrüsentumorgewebe vermindert ist, wird J^{131} bei Schilddrüsentumoren und Metastasen nur schlecht oder nur mit Hilfe von thyreotropem Hormon angereichert. Die bei dieser Erkrankung erforderlichen Dosen sind beträchtlich höher als bei Hyperthyreosen, zum Beispiel 0,25 Millicurie pro g geschätztes Tumorgewebe. In sehr kleinen Dosen wird J^{131} als Schilddrüsendiagnostikum verwendet, in dem die harte γ -Strahlung, die den Organismus verläßt, mittels Szintillationszählung quantitativ gemessen und lokalisiert werden kann (Szintigramm).

Nebenwirkungen. Nach Zufuhr von Radioisotopen sind grundsätzlich dieselben Gewebs- und Funktionsschädigungen zu erwarten wie nach Röntgenbestrahlungen. Zuerst und am meisten werden die Keimzellen und die Blutzellen, wie Lymphozyten, Myeloblasten, Erythroblasten, ferner Leukozyten und Thrombozyten, geschädigt. Auch die Epithelzellen der Darmschleimhaut leiden durch die Strahlung. Außerdem ist damit zu rechnen, daß wie in Tierversuchen Mutationen entstehen, die erst nach Generationen in Erscheinung treten. Nach Zufuhr von strahlenden Stoffen sollten Zeugungen einige Monate lang vermieden werden. In der Schwangerschaft sind diese Substanzen kontraindiziert. Die Leukämie- und Tumorfrequenz ist nach Verwendung radioaktiver Substanzen beim Kinde erhöht. Genschädigende Wirkungen von Strahlen und zytostatischen Stoffen addieren sich. Die Abb. 58 zeigt als Beispiel die Veränderung einer genetisch wichtigen Nukleinsäure durch Strahlung.

Alkylierende Substanzen

Die zu dieser Gruppe gehörenden Stoffe haben in der Auswirkung ähnliche Effekte wie die Radioisotope. Man hat sie deshalb auch *Radiomimetika* genannt. Auch hier werden, allerdings nicht durch Strahlung, sondern auf chemischem Wege die Zellteilungsvorgänge gehemmt. Beispiele für eine Alkylierung werden in der Abb. 59 dargestellt. So lassen sich auch Ausbildung von Mutationen sowie Mißbildungen und die Entste-

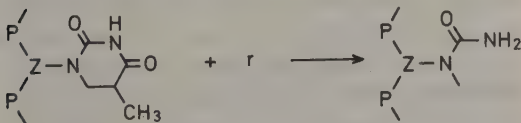
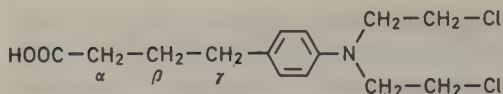
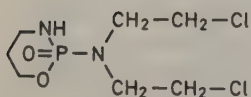


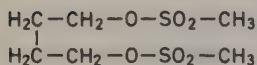
Abb. 58. Das Thymin einer Desoxyribonukleinsäure zerfällt unter der Einwirkung der durch Strahlung entstehenden Radikale (P = Phosphorsäurerest, Z = Zucker).

Chlorambucil¹

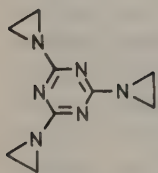
γ-[p-(Bis-β-chlor-äthyl-amino)-phenyl]-buttersäure

Cyclophosphamid²

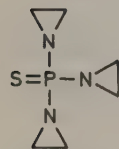
N,N-Bis-(β-chloräthyl)-N',O-propylen-phosphor-säureesterdiamid

Busulfan³

1,4-Bis-(methyl-sulfonyl-oxy)-butan

Tretamin⁴

2,4,6-Triäthylenimino-1,3,5-triazin

Thio-TEPA⁵

N,N',N''-Triäthylen-thiophosphoramid

hung von Tumoren bei Versuchstieren erklären. Andererseits können sie gleichfalls in analoger Weise wie die Röntgenstrahlen und Radioisotope

auch unter geeigneten Bedingungen das Wachstum von Tumoren hemmen, indem diese Substanzen labile Alkylreste auf Nukleinsäuren übertragen. Dabei werden diese funktionell geschädigt, auch die Immunkörperbildung wird gehemmt.

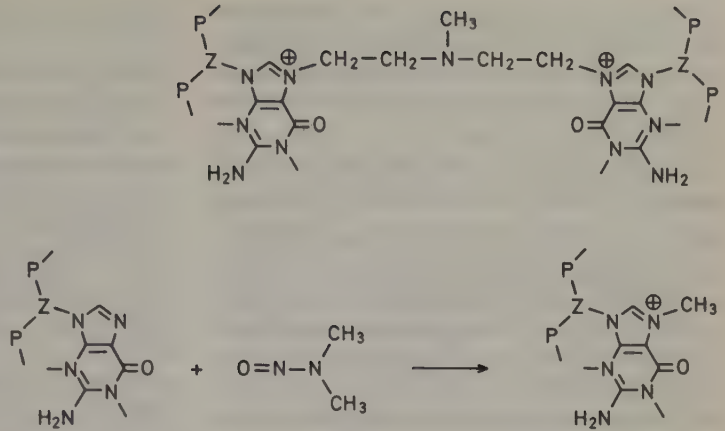
Diese Stoffe haben nur geringe lokale Reizwirkungen im Magen-Darm-Kanal. Sie können deshalb per os gegeben werden. Zu ihnen gehören Chlorambucil, Tretamin, Thio-TEPA, Cyclophosphamid und Busulfan. Zum Teil werden diese Stoffe erst im Körper zu den wirksamen Substanzen umgewandelt, so wird zum Beispiel im Falle des Cyclophosphamid die zyklische P-NH-Bindung gesprengt.

Nebenwirkungen. Appetitlosigkeit, Nausea und Durchfälle treten häufig auf. Ferner werden Nekrosen im Bereich der Nieren und der Harnwege beobachtet. 1 bis 2 Wochen nach Beginn der Therapie sinken die Lymphozyten- und Granulozytenzahlen ab, später auch die Thrombozyten- und Erythrozytenwerte. In etwa 50% der Fälle fallen die Kopfschmerzen, seltener auch die Körperhaare aus. Dieser Haarausfall bildet sich meist nach 2 bis 3 Monaten trotz weiterer Behandlung zurück. Auch mit zunächst unerwarteten Nebenwirkungen muß gerechnet werden, z. B. mit schwerer Schädigung der Blasenschleimhaut bei Cyclophosphamid-Therapie und dem Auftreten von fibrinosierender Alveolitis bei Busulfantherapie.

Indikationen. Diese Stoffe haben gewisse günstige Wirkungen bei Polycythaemia vera, Lymphogranulomatose, Lymphosarkom, chronischer lymphatischer und myeloischer Leukämie. Die Therapie wird im allgemeinen durch intravenöse Injektionen begonnen, zum Beispiel von Cyclophosphamid 6 Tage lang täglich 2 bis 3 (bis 4 bis 6) mg/kg intravenös. Die Erhaltungsdosen werden auf eine Leukozytenzahl von 2000 bis 5000 pro mm³ eingestellt. Dazu sind meistens Dosen von 50 bis 200 mg täglich per os notwendig. Wegen der Gefahr der späteren Tumorbildung ist die Verwendung dieser Substanzen zur Immunsuppression nur unter Abwägen des Risikos angezeigt.

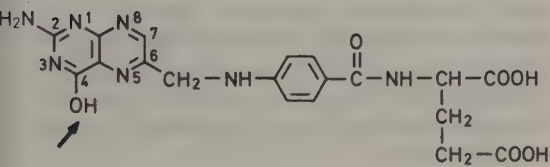
¹ Leukeran®⁴ Triäthylenmelamin, TEM² Endoxan®⁵ Trespamin®³ Myleran®

Abb. 59. Beispiele für Alkylierungen von Nukleinsäure-Untereinheiten, die durch die Verknüpfung oder einfache Alkylierung (damit Quaternisierung) funktionell beeinträchtigt werden. Oben Wirkung von Stickstofflost $[H_3CN(CH_2-CH_2-Cl)_2]$, unten von Dimethylnitrosamin (P = Phosphorsäurereste, Z = Zucker). Durch die Alkylierung können zwei natürliche Basenpaare verknüpft werden; aber auch anormale Paarungen entstehen wie oben dargestellt.

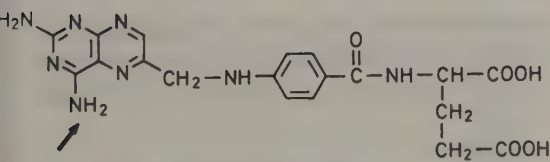


Antimetabolite

Folsäureantagonisten sind chemisch der Folsäure nahe verwandt. Sie verhindern die Umwandlung von Folsäure in die eigentlich wirksame Folinsäure (5-Formyl-tetrahydrofolsäure) und verdrängen die Folsäure durch Konkurrenz am Wirkungsort von ihrer Wirkung bei der Synthese von Nucleinsäuren. Dieser Einfluß zeigt sich besonders an den wenig differenzierten Vorstufen der weißen Blutzellen und auch am Epithel. Es kann deshalb sehr leicht zu Schädigungen des Knochenmarks, zu Ulzerationen in Mund und Magen-Darm-Kanal, schweren Hauterscheinungen etc. kommen. Die Wirkung dieser Antagonisten läßt sich durch Zufuhr der eigentlichen Wirksubstanz Folinsäure (Citrovorumfaktor), aber nicht von Folsäure wieder aufheben.



Folsäure, Pteroylglutaminsäure



Aminopterin, 4-Amino-pteroylglutaminsäure

Im Tierversuch und auch beim Menschen bewirken diese Substanzen bei Zufuhr in der *Schwangerschaft Absterben* und *Resorption* von Feten, weil das Chorion einen besonders hohen Bedarf an Folsäure hat. Beim Menschen kam es in Fällen, in denen die Früchte nicht abgestorben waren, zur Geburt von *mißgebildeten* Kindern.

Die am meisten verwendeten Substanzen dieser Gruppe sind *Aminopterin*¹, bei dem eine OH-Gruppe im Molekül der Folsäure durch eine Aminogruppe ersetzt worden ist (s. Pfeile) und *N¹⁰-Methyl-Aminopterin* (Methotrexat)². Beide können in manchen Fällen von *akuter Leukämie* bei Kindern vorübergehende Remissionen erzeugen. Die Einzeldosen von Aminopterin liegen bei 0,25 bis 0,5 mg per os oder intramuskulär.

Purinantagonisten sind Purin-Derivate, die im wesentlichen so wirksam sind wie die Folsäureantagonisten, weil sie gleichfalls durch Konkurrenz in die Nucleinsäuresynthese eingreifen. 6-Mercaptopurin zeigt eine Substratkonkurrenz mit 6-Aminopurin (= Adenin) und 6-Hydroxypurin (= *Hypoxanthin*), die beide als Rohstoffe für die Nucleinsäuresynthese gebraucht werden. Entsprechend ließen sich mit 6-Mercaptopurin³ Remissionen bei akuter Leukämie der Kinder erzielen. Die Giftwirkungen sind ebenso beträchtlich wie nach Folsäureantagonisten. Bei anderen Erkrankungen ist Mercaptopurin unsicher oder gar nicht wirksam. Die Dosis ist etwa 2,5 mg/kg per os und kann später erhöht werden. Ein weiterer Purinantagonist, *Azathioprin*⁴ findet vorwiegend Verwendung zur immunsuppressiven Therapie.

¹ Aminopterin-Lederle®

² Methotrexat-Lederle®

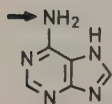
³ Purinethol®

⁴ Imurel® = 6-(1-Methyl-4-nitroimidazol-5-ylthio)-purin

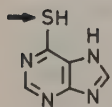
Ein Pyrimidinantagonist ist Cytarabin¹ (Cytosinarabinosid). Es ist wirksam bei Lymphogranulomatose und Leukämien besonders zur Remissionseinleitung. Ferner wird es zur Immunsuppression und als Virostatikum verwendet.

Als *Uracilantagonist* wirkt 5-Fluoruracil², in seiner Wirkung ist es wie die Purinantagonisten zu beurteilen.

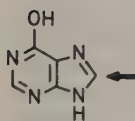
*Allopurinol*³ hemmt den Abbau von Xanthin und Hypoxanthin zur Harnsäure durch Substratverdrängung an der Xanthinoxidase und möglicherweise die Purinsynthese. Dieses Pharmakon ist kein Zytostatikum, sondern wird zur Gichtbehandlung benutzt (s. S. 113). Bei forciertem Zellerfall infolge zytostatischer Therapie vermag Allopurinol den Harnsäurespiegel niedrig zu halten.



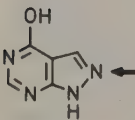
Adenin
6-Aminopurin



6-Mercaptopurin



Hypoxanthin



Allopurinol
1-H-Pyrazolo-[3,4 d]-pyrimidin-4-ol

¹ Alexan®, 1-β-D-Arabinofuranosylcytosin

² Fluorouracil-Roche®

³ Zyloric®

Weitere Mitosehemmstoffe

Colchicin ist ein Alkaloid der Herbstzeitlose, *Colchicum autumnale*, das seit langem gegen die akuten Anfälle von Gicht mit gutem Erfolg verwendet wird (s. S. 113). Darüber hinaus beeinflusst Colchicin die Zellteilungsvorgänge. Es arretiert die Mitosen in der Metaphase, so daß histologisch zahlreiche Spindeln in diesem Stadium sichtbar gemacht werden können, besonders in Gewebe mit schneller Zellteilung. Die Hoffnung, mit diesem Mitosegift ein selektives Antitumormittel in die Hand zu bekommen, hat sich nicht erfüllt.

Aus *Vinca rosea*, einer Immergrün-Art, werden zwei untereinander verwandte Alkaloide gewonnen: *Vinblastin*¹ (*Vincaleucoblastin*) und *Vincristin*². Vinblastin wird bei Lymphogranulomatosis und Chorionepitheliom, Vincristin bei akuter Leukämie angewendet. Die Substanzen scheinen Mitosehemmstoffe zu sein. Die Nebenwirkungen entsprechen denen anderer Zytostatika, darüber hinaus können Störungen der Funktion peripherer Nerven auftreten. *Daunorubicin*³ (Daunomycin-Rubidomycin), ein Antibiotikum aus *Streptomyces peuceticus* wird wegen der Gefahr schwerer Myokardschädigung nur in sonst resistenten Leukämiefällen als Mitosehemmstoff verwendet.

Arsenik, ist ein Mitosehemmstoff, besitzt aber selbst kanzerogene Wirkung (s. S. 279).

Enzyme

Gewisse neoplastische Zellen, unter anderen auch Leukämiezellen, benötigen Asparagin aus der Extrazellulärflüssigkeit, da ihnen die Fähigkeit zur Asparaginsynthese fehlt. Wird durch Zufuhr von L-Asparaginase der Gewebsspiegel an Asparagin stark reduziert, tritt bei diesen neoplastischen Zellen eine Wachstumshemmung auf. Bei manchen Leukämiefällen, insbesondere bei akuten lymphatischen Leukämien, ließen sich durch Gabe von L-Asparaginase vorübergehende Erfolge erzielen, jedoch tritt eine Resistenzbildung schnell ein. Weiterhin ist die Therapie mit erheblichen Nebenwirkungen belastet (Erbrechen, Fieber, Schüttelfrost, Ödeme, Anaphylaxie).

Hormone

Glucocorticoide zeigen oft vorübergehende Erfolge bei akuter Leukämie der Kinder, mitunter auch bei chronischen Leukämien der Erwachsenen.

¹ Velbe® ² Oncovin® ³ Daunoblastin®

Östrogene können in vielen Fällen von Prostatakarzinom das Wachstum des Tumors und der Metastasen bremsen und die Schmerzen lindern oder beseitigen. Das Leben kann verlängert werden. Da eine Kastration die Wirkung der Östrogene verstärkt, wird der günstigste Effekt vor allem auf eine Hemmung der Androgenproduktion durch eine Bremsung der Gonadotropinausschüttung des Vorderlappens bezogen. Die Tumoren können sich in vielen Fällen weitgehend zurückbilden, verschwinden aber nicht völlig. Die Behandlung muß während des ganzen Lebens fortgesetzt werden. Später läßt die Ansprechbarkeit der Tumorzellen auf die Östrogene nach. Die Dosen von Diäthylstilböstroldipropionat¹ sind zum Beispiel anfangs täglich 3 bis 5 mg per os, später 1,5 bis 3 mg. Das entsprechende Diäthylstilböstroldiphosphat² läßt sich in wesentlich größeren Dosen intravenös zuführen.

¹ Cyren B forte®

² Honvan®

Androgene sind nur in einem Teil der Fälle (etwa 20%) von Mammakarzinom wirksam. Auf Metastasen scheinen Östrogene besser zu wirken, ebenso auf Primärtumoren, wenn die Erkrankung einige Jahre nach der Menopause auftritt. Mitunter wird auch im Anschluß an Mammaoperationen versucht, durch Androgene bzw. Östrogene das Angehen von Metastasen zu hemmen. Testosteronester mit langer Wirkungsdauer sind hier angemessen, zum Beispiel Testosteronönanthat¹, anfangs alle 2, später alle 3 bis 4 Wochen intramuskulär. Mit Vermännlichungsercheinungen ist zu rechnen. Testololacton² ist ein Lactonderivat des Testosteron, es besitzt keine androgene Wirkung. Der hemmende Effekt auf Mammakarzinome entspricht jedoch dem des Testosteron.

¹ Testoviron-Depot®

² Fludestrin®

IX. Lokale Therapie

Im folgenden soll nur über Medikamente gesprochen werden, die typisch für die dermatologische Therapie sind, nicht dagegen über Pharmaka, die bereits in einem anderen Rahmen diskutiert wurden und natürlich auch in der Dermatologie lokal oder innerlich verwendet werden. So steht hier nicht die lokale Anwendung eines Antibiotikum, eines Corticosteroids oder Antihistaminikum zur Debatte, die natürlich ebenfalls in den dermatologischen Therapieplan gehören, sondern es sollen ganz kurz die Salbengrundlagen und differente Mittel erwähnt werden, deren Anwendung meist auf empirischer Basis beruht. Es sei darauf hingewiesen, daß eine therapeutische Beeinflussung tiefer gelegener Gewebe durch Auftragung eines Pharmakon auf die Haut nicht möglich ist. Es sei denn, die resorbierte Menge ist groß genug, um eine systemische Wirkung auch an dem gewünschten Gewebe zu erreichen.

Indifferente Arzneimittel

Die indifferenten Substanzen können zwei Aufgaben haben: a) Auf Grund ihrer Eigenschaften können Puder, Salben, Pasten, Lösungen etc. den Hautbezirk, auf dem sie aufgetragen sind, abdecken, austrocknen, fetten, kühlen etc. b) Sie dienen als Vehikel für differente Medikamente. Das Ziel, das verfolgt wird, und die individuellen Gegebenheiten (Hauttyp, Art der Erkrankung etc.) bestimmen die Wahl des indifferenten Mittels (das trotz des Terminus nicht „indifferent“ zu sein braucht).

Die Salbengrundlagen können unter folgendem Gesichtspunkt eingeteilt werden:

a) *Wasserabstoßende* Salbengrundlagen. Zur Herstellung eignen sich Paraffine, Vaseline oder Schmalz. Sie dienen zum Abdecken der Haut,

Wirkstoffe dringen aus dieser Salbengrundlage im allgemeinen schlecht in die Haut ein.

b) *Wasserfreie*, aber *wasseraufnehmende* Salbengrundlagen. Sie bestehen aus Adeps lanae anhydricus oder Eucerinum anhydricum. Der Zusatz von Emulgatoren verleiht den an sich wasserabweisenden Grundstoffen die Fähigkeit zur Wasseraufnahme.

c) *Wasser-Öl-Emulsionen* werden entweder als Wasser-in-Öl-Emulsion oder umgekehrt als Öl-in-Wasser-Emulsion bezeichnet. Zum ersten Typ gehören Lanolin und Eucerin, zum letzteren das Unguentum lanetti. Die Salbengrundlagen vom Emulsionstyp wirken kühlend (durch Wasserverdunstung) und sind leicht abwaschbar, die in ihnen enthaltenen Pharmaka werden gut in die Haut aufgenommen.

d) *Wasserlösliche* Salbengrundlagen bestehen entweder aus Polyäthylenglykolen oder quellenden Kolloiden in Glycerinwasser, die dann eine geleeartige Konsistenz haben. Als fettfreie Salbe spielt dieser Typ auch in der Kosmetik eine Rolle.

Differente Arzneimittel

Hyperämisierende Pharmaka werden, insbesondere vom Laienpublikum, gerne angewendet, um tiefer gelegene Krankheiten (Arthritis, Neuritis etc.) zu beeinflussen. Wenn dieses Vorgehen auch von zweifelhaftem Wert ist, sind „Einreibmittel“ andererseits sicher nicht ohne psychotherapeutischen Erfolg. Drastische Mittel aus der Medizingeschichte, wie Kantharidin (aus dem Käfer *Lytta vesicatoria* und verwandten Arten), Senföl oder Capsaicin (aus Paprika = *Capsicum annum*) sind heute obsolet. Ätherische Öle oder deren Bestandteile, wie zum Beispiel Kampfer und Eucalyptol, können angewendet werden; besser dagegen sind Nicotinsäurederivate, wie ihr Ben-

zylester¹ oder Butoxyäthylester². In höheren Konzentrationen reizend, werden Chrysarobin und Dithranol³ in niedrigeren Konzentrationen vorwiegend gegen *Psoriasis* verwendet. Bei chronischen Dermatosen, speziell Ekzemen, werden Teere vorteilhaft appliziert, neben einer entzündungshemmenden Wirkung besitzen sie einen juckreizstillenden und antiinfektiösen Effekt: Pix Lithanthracis (Steinkohlenteer), Pix liquida (Holztee) und Pix betulina (Birkenteer). Das schwefelhaltige Trockendestillat aus bituminösem Schiefer Ammonium bituminosulfuricum⁴ hat ähnliche Indikationen wie Teer. Es soll die Demarkierung von Furunkeln beschleunigen und kann auch auf Schleimhäute aufgebracht werden (rektal, vaginal). Zur lokalen Therapie von Juckreiz eignet sich Menthol in alkoholischer Lösung, die ihrerseits noch kühlend wirkt. Salicylsäure wirkt keratolytisch, in 2- bis 10%iger Verdünnung erweicht Acidum salicylicum Hornmaterial und löst Schuppen ab. Spitze Kondylome können durch lokale Auftragung von Podophyllin beseitigt werden. Allerdings ist mit resorptiv

bedingten Neuropathien zu rechnen. Zur *Ätzung* überschießender Granulationen, von Rhagaden und ähnlichem eignen sich Metallsalze (Argentum nitricum = Höllenstein) und starke Säuren (Chromsäure, Milchsäure, Trichloressigsäure, konzentrierte Essigsäure etc.). Eine Mischung aus Acidum lacticum (10%) und Acidum salicylicum (10%) in Collodium eignet sich gut zur medikamentösen Lokalthherapie von Clavi. – Um die Haut vor *ultravioletten Strahlen* zu schützen, werden Substanzen verwendet, die diese Strahlung absorbieren oder in langwelligeres Licht umwandeln, das zur Pigmentierung führt¹. Zur *Depigmentierung* von hyperpigmentierten Hautstellen eignet sich eine ca. 2%ige stabilisierte Hydrochinonsalbe. – Zur *Depilierung* werden, kurzfristig appliziert, Calcium- oder Bariumsulfid benutzt. Die zur lokalen Applikation auf Haut und Schleimhäuten geeigneten *Desinfektionsmittel* sind bei der systematischen Besprechung dieser Substanzen (S. 197–203) erwähnt.

¹ z. B. Delial® (mit 2-Phenyl-benzimidazol-sulfosaurem Natrium), Diwag-Lichtschutzsalbe® (mit Brombenzyl-pyridyl-dimethylamino-äthylamin-p-amino-benzoat)

¹ Rubriment®

³ Anthralin®, Cignolin®

² Finalgon®

⁴ Ichthyol®

X. Allgemeine Pharmakologie

Aufgaben der Pharmakologie

Je nach dem Standpunkt, den der Betrachter einnimmt, kann der Begriff Pharmakologie weit oder eng gefaßt werden. Die umfassendste Definition könnte etwa lauten: „Pharmakologie ist die Lehre von der Wirkung der Substanzen auf Lebendiges.“ Diese Definition ist aber zweifellos zu allgemein gehalten und deshalb unbefriedigend. Auf der anderen Seite ist eine Definition: „Pharmakologie ist die Lehre von den Wirkungen der Arzneimittel“ zu eng und würde nur einen Teil der Aufgaben der Pharmakologie umfassen, denn der Begriff Pharmakon umfaßt mehr als der Begriff Arzneimittel. Die Weltgesundheitsorganisation definiert den Begriff Pharmakon, der dem englischen Begriff *drug* entspricht, folgendermaßen: „A drug is any substance or product that is used or intended to be used to modify or explore physiological systems, or pathological states for the benefit of the recipient“. Ein Arzneimittel (Medikament) ist folgendermaßen zu definieren: „Arzneimittel sind biologisch aktive Substanzen oder Substanzmischungen, die nach den Erkenntnissen der medizinischen Wissenschaft geeignet sind, durch sachgemäße Anwendung am Menschen oder am Tier a) Krankheitserscheinungen erkennen zu lassen, zu beseitigen, zu lindern oder zu verhüten, b) Organstrukturen, organische Funktionen oder Verhaltensweisen von Menschen oder Tieren erkennen zu lassen oder zu beeinflussen, sofern sie damit medizinischen oder veterinärmedizinischen Zwecken dienen“.

Es gelingt nicht, die Pharmakologie gegenüber den Nachbarfächern scharf abzugrenzen; auch läßt sich die Pharmakologie nicht von der Methodik her charakterisieren. Die moderne Experimentalpharmakologie hat Methoden aus einer großen Anzahl von Fächern übernommen (z. B. Physiologie, Biochemie, Radiochemie, Biophysik, Endokrinologie, Mikrobiologie, Hi-

stologie etc.), ohne eine spezifisch pharmakologische Methodik entwickelt zu haben oder auch entwickeln zu wollen! Wir glauben vielmehr, daß die Pharmakologie eigentlich nur durch die *Intention* der Fragestellung charakterisiert werden kann: *Wo, wie und warum* eine Substanz wirkt, wird untersucht, um eventuell ein *Arzneimittel* zu erhalten oder den Wirkungsmechanismus eines Arzneimittels zu erklären. Diesem Ziel dient die deskriptive Pharmakologie und erst recht die pharmakologische Grundlagenforschung, auch dann, wenn die einzelnen Schritte nur einen mittelbaren Bezug zur Therapie zu haben scheinen. Die pharmakologische Forschung sammelt also nicht Erkenntnisse um ihrer selbst willen, sondern letztlich um Menschen und Tieren zu helfen. Es besteht kein grundsätzlicher Unterschied in Gedankengängen und Methodik zwischen der pharmakologischen und der toxikologischen Forschung. Im Gegenteil, es ist ein fließender Übergang zwischen den beiden Gebieten vorhanden. Dies folgt schon zwangsläufig daraus, daß eigentlich jedes Arzneimittel zum *Gift* werden kann, wenn es nur hoch genug dosiert wird („*Dosis sola facit venenum*“).

Sobald eine neue Substanz vorliegt, die eventuell medizinisches Interesse beansprucht, wird zuerst die „deskriptive Pharmakologie“ bemüht werden; es wird untersucht und deskriptiv festgehalten, *was* eine Substanz macht. Gleichzeitig gibt die „deskriptive Toxikologie“ die Beschreibung, *wie* giftig die Substanz ist und welche Symptome auftreten. Der nächste Schritt sollte dann die „pharmakologische und toxikologische Grundlagenforschung“ sein; die Frage lautet dann: *Warum* hat eine Substanz eine bestimmte Wirkung und Giftigkeit? Dieser Erkenntnissschritt überwindet die einfache Empirie und führt zum Verstehen des Wirkungsmechanismus. Diese Stufe zusammen mit der deskriptiven Pharmakologie wird als

Pharmakodynamik bezeichnet. Es ist ohne weiteres klar, daß es im allgemeinen schwierig ist, einen Wirkungsmechanismus tatsächlich aufzuklären. Methoden und Kenntnisse der Physiologie, Biochemie, Biophysik, Mikrobiologie etc. sind vonnöten, um die basalen Vorgänge auf zellulärer oder subzellulärer Ebene zu erfassen. Wie der Leser des vorliegenden Buches gesehen hat, ist der Wirkungsmechanismus nur einer begrenzten Zahl von Substanzen bekannt (z.B. Cholinesterasehemmstoffe, depolarisierende Muskelrelaxantien, osmotisch wirkende Laxantien etc.), dagegen unbekannt von zahlreichen anderen Pharmaka, die zu den unentbehrlichen und stark wirksamen Medikamenten zu rechnen sind. Es mögen hierfür nur einige körpereigene Verbindungen, wie die Steroidhormone und Oxytocin, und körperfremde Substanzen, wie die Herzglykoside, Opiate und „Nitrite“ genannt werden. Wie schon aus diesen Andeutungen hervorgeht, ist die

Pharmakologie eine sehr junge Wissenschaft, die noch weitgehend in der Empirie steckt.

Bei der Erforschung von pharmakologischen Wirkungen spielt der zeitliche Ablauf und die Intensität der Effekte eine wichtige Rolle. Diese beiden Parameter sind Funktionen von Konzentrationsverläufen in verschiedenen Kompartimenten des Organismus. Mit diesen beschäftigt sich die *Pharmakokinetik*.

Falls nun von einer Substanz angenommen werden darf, daß sie von therapeutischem Wert sein könnte, tritt ein neuer Zweig der Pharmakologie in Erscheinung, nämlich die *klinische Pharmakologie*. Auf Grund der vorliegenden tierexperimentellen Befunde und mit Hilfe von *quantifizierenden* Methoden werden die Substanzen am *Menschen* unter dem Gesichtspunkt des *unmittelbaren* Wertes für die Therapie untersucht. In der klinischen Pharmakologie vereinigt sich das experimentelle Fach mit der Klinik.

Heuristische Prinzipien in der Pharmakologie

Zwei Prinzipien sind es vor allem, mit denen jeder immer wieder konfrontiert wird, der sich mit der Wirkung von Pharmaka beschäftigt: Rezeptortheorie und Struktur-Wirkungs-Beziehungen.

Rezeptortheorie

Die Rezeptortheorie geht von der Vorstellung aus, daß eine Substanz nur dann auf zellulärer Ebene wirksam werden kann, wenn irgendein molekularer Reaktionspartner vorhanden ist. Dieser Reaktionspartner (Rezeptor) muß gewisse spezifische Eigenschaften haben, damit eine bestimmte Substanz (oder Substanzgruppe) mit ihm eine chemische Bindung (deren Art für die Vorstellung keine Rolle spielt) eingehen kann. Die damit verbundene (physikochemische) Änderung der lokalen biologischen Eigenschaft am Reaktionsort wird in einen „Reiz“ transformiert, welcher schließlich den „Effekt“ auslöst. Im wesentlichen kommen folgende Bindungsarten vor: Wasserstoffbrückenbindung, apolare Bindungskräfte (van der Waalssche Kräfte), ionale Bindung und kovalente Bindung (s. z. B. den postganglionären Acetylcholinrezeptor, Abb. 9, das aktive Zen-

trum der Acetylcholinesterase, Abb. 10 und den Noradrenalinrezeptor, Abb. 11). Es gelingt, einen bestimmten Rezeptor dadurch zu charakterisieren, daß die Eigenschaften der Substanzen beschrieben werden, die mit ihm reagieren. Der Rezeptor selbst ist dann sozusagen der „negative Abdruck“ dieser Substanzen. Auf diesem Wege hat man sich zum Beispiel gewisse Vorstellungen über die Beschaffenheit der Acetylcholin-, Noradrenalin- und Histaminrezeptoren machen können. So werden aber auch die aktiven Zentren in den Enzymen als Rezeptoren aufgefaßt, z.B. in der Cholinesterase für die Substanzen Acetylcholin, Physostigmin und Phosphorsäureester. Zur Auslösung eines bestimmten Reizes ist wahrscheinlich nicht die Zahl der Bindungsstellen entscheidend, die besetzt sind, sondern die pro Zeiteinheit besetzt werdenden Rezeptoren, also die Wechselzahl. Stark wirkende Agonisten zeichnen sich durch eine hohe Assoziations- und Dissoziationsgeschwindigkeit aus. Ferner läßt sich das Bild vom Rezeptor anwenden, um den kompetitiven *Antagonismus* zwischen Substanzen zu verdeutlichen: *Agonisten* sind die Substan-

zen, die sich mit dem Rezeptor verbinden und eine Änderung zellulärer Eigenschaften auslösen (hohe Affinität und „intrinsic activity“); kompetitive *Antagonisten* verbinden sich reversibel mit denselben Rezeptoren, lösen aber keine Änderung aus (hohe Affinität, fehlende „intrinsic activity“), blockieren damit aber den Rezeptor, so daß der Agonist wirkungslos wird (z.B. Acetylcholin – Atropin, Acetylcholin – d-Tubocurarin, Adrenalin – Sympatholytika, Histamin – Antihistaminika). Agonisten und Antagonisten konkurrieren um den gemeinsamen Rezeptor. Daraus ergibt sich, daß durch Erhöhung der Konzentration der einen Substanz jeweils die andere Substanz vom Rezeptor „verdrängt“ werden kann.

Neben dem dargestellten Antagonismus lassen sich weitere Arten von Antagonismen klassifizieren: nicht kompetitiver, funktioneller und chemischer Antagonismus. Im folgenden sind die verschiedenen Arten und ihre Charakteristika kurz dargestellt.

Kompetitiv

Antagonist und Agonist konkurrieren um den gleichen Rezeptor. Der Antagonist wird reversibel an dieser spezifischen Bindungsstelle angelagert und kann nach dem Massenwirkungsgesetz durch den Agonisten „verdrängt“ werden. Beispiele: Acetylcholin-Atropin (glatter Muskel, Drüse), Histamin-Antihistaminika, p-Aminobenzoessäure-Sulfonamide. Der Ausdruck „die Verdrängung vom Rezeptor“ ist zwar anschaulich, aber nicht ganz korrekt. Die Agonisten-Moleküle können nicht ohne weiteres den Antagonisten vom Bindungsort verdrängen, denn die Dissoziation des Rezeptor-Antagonisten-Komplexes erfolgt unabhängig von der Gegenwart von Agonisten-Molekülen. Erst nach erfolgter Dissoziation kann der Agonist mit dem Antagonisten um die erneute Besetzung des jetzt freien Rezeptors konkurrieren.

Nicht-kompetitiv

Im Gegensatz zum kompetitiven Antagonismus werden unter dem Begriff „nicht-kompetitiv“ recht unterschiedliche antagonistische Wirkungsmechanismen zusammengefaßt. Ein nicht-kompetitiver Antagonist braucht nicht mit dem spezifischen Rezeptor des Agonisten zu reagieren, sondern kann die Reaktionsfolge Rezeptor → Reiz →

Effekt an verschiedenen Stellen blockieren. Eine vermehrte Zufuhr des Agonisten kann diese Formen von Antagonismen nicht überwinden. a) Die Anlagerung eines antagonistisch wirksamen Pharmakons z. B. in der *Umgebung* des Rezeptors kann eine Veränderung der spezifischen Stereostruktur (Konformation) des Rezeptors induzieren, so daß der Agonist nicht mehr optimal auf diese Struktur paßt und seine Wirkung abgeschwächt wird (allosterischer Antagonismus). b) Der Angriffspunkt des nicht-kompetitiven Antagonisten kann auch jenseits der Agonist-Rezeptor-Ebene liegen und mit der Ausbildung von Reiz bzw. Effekt interferieren (Papaverin s. S. 34). c) Als nicht-kompetitiv gelten aber auch Antagonismen, bei denen eine irreversible (kovalente) Bindung des Antagonisten an spezifische oder unspezifische Bindungsstellen erfolgt (organische Phosphorsäureester an der Cholinesterase). Die Phase der Anlagerung irreversibler Antagonisten kann noch kompetitiv beeinflusst werden.

Funktioneller Antagonismus

Bedingung: Agonist und Antagonist besitzen unterschiedliche zelluläre Wirkstoffe, die gegensätzlichen Wirkungen werden aber an ein und demselben Organ ausgelöst. Beispiel: Histamin – Noradrenalin (Blutdruck). Beachte: Formal können die Konzentrationswirkungskurven bei funktionellem und nicht-kompetitivem Antagonismus identisch sein.

Chemischer Antagonismus

Bedingung: Die chemische Reaktion zwischen den Partnern (evtl. Gift und Antidot) könnte auch unabhängig vom Organismus stattfinden. Beispiel: Heparin – Protamin (Blutgerinnung), Quecksilber – Dimercaprol (Vergiftung).

Struktur-Wirkungs-Beziehungen

Die *Struktur-Wirkungs-Beziehungen* bauen eigentlich auf den Rezeptorvorstellungen auf; denn wenn den Rezeptoren gewisse chemische, physikochemische und physikalische Eigenschaften zugeordnet werden, so muß natürlich auch gefordert werden, daß die Agonisten ganz bestimmte dazu passende Strukturen besitzen. Es konnte nun tatsächlich für eine ganze Reihe von Substanzgruppen gezeigt werden, welche chemischen Struktureigenschaften vorliegen müssen, damit

eine bestimmte Wirkung erzielt wird. Die Kenntnisse über diese Dinge sind im Augenblick aber noch recht beschränkt, so daß die Struktur-Wirkungs-Beziehungen im allgemeinen erst auf Grund der empirisch gewonnenen Befunde rückschauend interpretiert werden können. Voraussetzen über eine ganz bestimmte biologische Wirkung einer chemischen Verbindung sind nur mit größter Zurückhaltung möglich. Dagegen wird ein anderes Verfahren (eine Art „degeneriertes Struktur-Wirkungs-Prinzip“) heute sehr häufig aus kommerziellen Gründen geübt, um zu sogenannten *Analogpräparaten* zu gelangen: ist eine Substanz als wirksam erkannt, so wird versucht,

die nicht für die Wirkung entscheidenden Teile des Moleküls zu verändern. Beispiele für dieses Vorgehen sind die Antiepileptika (bei denen es unwichtig ist, ob neben den 4 Atomen, die für die Wirkung notwendig sind, das fünfte Atom im Ring ein Kohlenstoff-, Stickstoff- oder Sauerstoffatom ist), die Hypnotika (Barbitursäure- oder Pyrimidindionderivate), die Psychopharmaka (irrelevante Änderung im Ringsystem und in der Seitenkette in Position 10 des Phenothiazin), die Saluretika (s. dazu die entsprechenden Formeln). Neue grundlegende Erkenntnisse sind bei diesem Vorgehen kaum zu erhoffen oder nur durch Zufall zu gewinnen.

Allgemeine Begriffe der Pharmakologie

Dosis-Wirkungs-Kurve (oder Konzentrations-Wirkungs-Kurve)

Die Abhängigkeit der Wirkung von der Dosis bzw. Konzentration eines Pharmakon ist eine für jede Substanz charakteristische Funktion, sie wird in der Dosis-Wirkungs-Kurve dargestellt. Als Dimensionen bewähren sich häufig: Abszisse: Dosis bzw. Konzentration in logarithmischem Maßstab; Ordinate: Reaktion in % des maximal möglichen Ereignisses.

Zwei charakteristische Beispiele aus der experimentellen Medizin sollen diese Abhängigkeiten veranschaulichen. Abb. 60 zeigt das Ergebnis eines Versuches am isolierten Ileum des Meerschweinchens. Zwei Substanzen werden bezüglich ihrer Affinität und ihrer „intrinsic activity“ verglichen. Es ergibt sich: Eine Substanz (Acetylcholin) besitzt eine höhere Affinität, d. h. sie ist in größerer Verdünnung wirksam als die andere Verbindung (Arecolin); diese hat ihrerseits eine höhere „intrinsic activity“, denn der maximal mögliche Effekt ist größer. In der Abb. 61 ist eine Dosis-Letalitäts-Kurve dargestellt, es handelt sich um die Prüfung der akuten Toxizität von Methamphetamin an Mäusen bei zwei verschiedenen Umgebungstemperaturen. Die steil verlaufende Kurve ergibt sich aus Versuchen bei

25°C. Die Dosis, bei der 50% der Tiere starben (LD_{50}), liegt bei ca. 150 mg/kg. Bei einer Umgebungstemperatur von 30°C nimmt die Giftigkeit der Substanz beträchtlich zu (LD_{50} bei ca. 40 mg/kg), außerdem verläuft die Kurve flacher, das heißt der Dosenbereich, in dem ein bestimmtes Ereignis erzielt wird, wird größer und damit das Eintreten der erwarteten Wirkung unsicherer. Dieses experimentelle Beispiel demonstriert außerdem, wie die Wirkung eines Pharmakon von den Umweltbedingungen abhängig sein kann.

Die Probleme, die bei der Beurteilung eines Pharmakon bezüglich der therapeutischen Breite und beim Vergleich zweier Substanzen auftreten, werden im folgenden an einem Beispiel (s. Abb. 62) erörtert. Die Kurven I und II zeigen Konzentrations-Wirkungs-Kurven zweier Substanzen (A und B), die beide dieselbe ED_{50} von 10^{-7} m bzw. g/ml besitzen. Unter ED_{50} (Effektivdosis 50%) versteht man die Dosis (oder Konzentration), die zu einer Reaktion führt, die 50% der maximalen beträgt oder bei der in 50% der Fälle der erwartete Effekt eintritt. So wertvoll diese Größe für den Vergleich von Substanzen ist, so sagt sie aber nichts über die Neigung der Kurve aus. Obwohl die Kurven I und II dieselbe ED_{50} aufweisen, ist der Unterschied zwischen ihnen

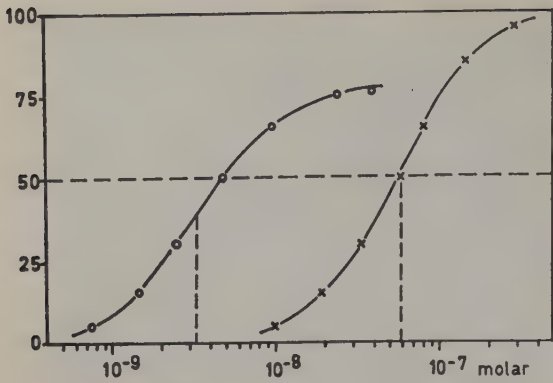


Abb. 60. Konzentrations-Wirkungs-Kurven von Acetylcholin (o—o) und Arecolin (x—x) am isolierten Ileum des Meerschweinchens. Abszisse: Molare Konzentration logarithmisch; Ordinate: Effekt in % der maximal möglichen Verkürzung. Näheres siehe Text.

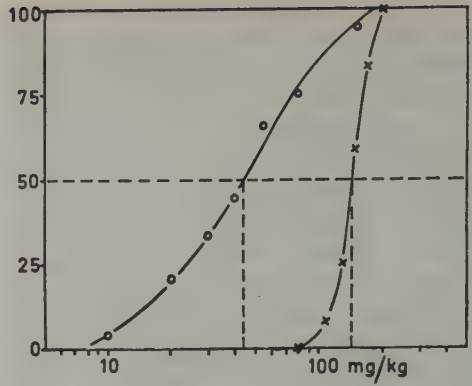


Abb. 61. Dosis-Letalitäts-Kurve, Methamphetamin, subkutan bei männlichen Mäusen injiziert. Abszisse: Dosis in mg/kg logarithmisch; Ordinate: % der gestorbenen Tiere. Umgebungstemperatur 25 °C x—x, 30 °C o—o. Näheres s. Text.

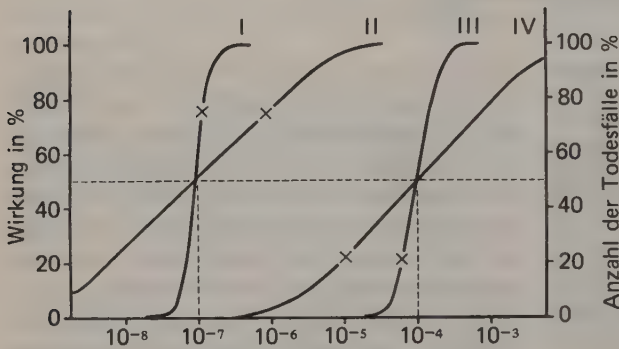


Abb. 62. Graphische Darstellung von Konzentrations-Wirkungs-Kurven bzw. Konzentrations-Letalitäts-Kurven (Näheres s. Text). Abszisse: Konzentrationen (m bzw. g/ml) in logarithmischem Maßstab, Ordinaten: Wirkung bzw. Anzahl der Todesfälle in Prozent der maximal möglichen. Mit Kreuzen sind die ED₇₅ und LD₂₅ markiert. Kurven I und III entsprechen Substanz A, Kurven II und IV Substanz B.

doch erheblich, wenn die Letalitätskurven der Substanzen A und B in die Betrachtung mit einbezogen werden. Die Kurve III entspricht wie Kurve I der Substanz A, die LD₅₀ beträgt 10⁻⁴ m bzw. g/ml. Unter LD₅₀ (Dosis letalis 50%) wird die Dosis (Konzentration) verstanden, bei der 50% der Versuchstiere sterben. Die Substanz A zeichnet sich dadurch aus, daß eine kleine Zunahme der Konzentration bereits eine außerordentliche Zunahme der Reaktion bzw. der Letalität mit sich bringt (steile Dosis-Wirkungs- bzw. Dosis-Letalitäts-Kurve). Die Substanz B verhält sich anders, ebenso wie die Dosis-Wirkungs-Kurve verläuft die Letalitätskurve (IV) sehr flach, eine Zunahme der Konzentration ruft nur eine geringe Zunahme der Wirksamkeit bzw.

Letalität hervor, die LD₅₀ gleicht aber der von Substanz A.

Die Bedeutung von steilen oder flachen Abhängigkeiten wird sofort klar, wenn man sich in dem Diagramm ansieht, welche Verhältnisse vorliegen, wenn eine maximale Reaktion mit Substanz A oder Substanz B ausgelöst werden soll. Eine 100%ige Wirkung benötigt von der Substanz A eine Konzentration von etwa 3 × 10⁻⁷, die minimale letale Dosis (LD₁₀) liegt bei etwa 3 × 10⁻⁵. Es ist also ein Sicherheitsabstand von zwei Zehnerpotenzen vorhanden. Für die Substanz B ergibt sich für die maximale Wirkung eine Konzentration von 10⁻⁵, das entspricht aber schon einer LD₂₀, das heißt, will man den maximalen Effekt erzwingen, werden 20% der Versuchstiere

sterben! Ohne Gefährdung der Tiere ist also mit Substanz B gar keine maximale Wirkung zu erzielen. Was hier aus einem Tierversuch heraus erläutert ist, gilt natürlich mit besonderem Nachdruck für die Pharmakotherapie: nur die Substanz A wäre als Heilmittel geeignet (genügende therapeutische Breite!).

Therapeutische Breite

Der eben angeführte Sicherheitsabstand, den ein Heilmittel bei seiner Anwendung garantiert, wird als therapeutische Breite bezeichnet. Quantitative Maßzahlen für die therapeutische Breite, die aus Tierversuchen gewonnen werden, ergeben sich als Quotienten aus Punkten der Letalität- und der Dosis-Wirkungs-Kurve. So wird der therapeutische Index häufig definiert als $Th.I. = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$; je größer der Wert, das heißt, je weiter die Kurven voneinander entfernt, um so größer die therapeutische Breite. Dieses Maß hat aber einen großen Nachteil; denn es gibt die Verhältnisse nur richtig wieder, wenn alle Kurven parallel verlaufen. Sobald aber Unterschiede in der Steilheit vorhanden sind, ist der so definierte Th. I. kein Maß mehr für die therapeutische Breite, wie aus unserem obigen Beispiel mit der Substanz A und B hervorgeht:

Beide Substanzen haben denselben therapeutischen Index, was zu einem glatten Fehlschluß verleitet. Beim Vergleich von Substanzen mit unterschiedlich geneigten Abhängigkeitskurven trifft ein anderes Maß sehr viel besser die tatsächlichen Verhältnisse. Die Zusammenstellung der Werte aus unserem Beispiel möge dies verdeutlichen:

Tabelle 11. Quotienten zur Charakterisierung der therapeutischen Breite (Näheres s. Text).

Substanz	$\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$	$\frac{LD_{25}}{ED_{75}}$	$\frac{LD_{10}}{ED_{90}}$
A	1000	≈ 500	≈ 250
B	1000	≈ 10	≈ 0,25

Da aus experimentellen Gründen der LD_{10} und der ED_{90} eine größere Unsicherheit anhaftet als

der LD_{25} und der ED_{75} , ist der Quotient $\frac{LD_{25}}{ED_{75}}$ vielleicht die günstigste Möglichkeit; jedenfalls ergibt der Quotient $\frac{LD_{50}}{ED_{50}}$ einfach eine falsche Antwort, da die Substanzen A und B denselben Quotienten bekommen.

Während bei Tierversuchen die therapeutische Breite auf die Letalitätskurve bezogen werden kann, wird man sich in der klinischen Therapie auf die Dosis-Toxizitäts-Kurve (bedeutungsvolle Nebenwirkungen!) beziehen, die formal ein ebenso gutes Bezugssystem bietet wie die Letalitätskurve. – An dieser Stelle sei noch auf einen Zusammenhang hingewiesen, der sich zwar zwanglos aus der „therapeutischen Breite“ ergibt, aber doch, vor allem in der Arzneimittelreklame, immer wieder übersehen wird: es interessiert für die Therapie nicht die absolute Wirksamkeit (Dosis in g oder mg) einer Substanz, sondern nur die therapeutische Breite. Deshalb ist die Aussage „die neue Substanz X ist 2mal so wirksam wie das bisherige Medikament Y!“ völlig uninteressant, entscheidend wäre die Feststellung „die neue Substanz X hat eine 2fach größere therapeutische Breite als das bisherige Medikament Y!“.

Wirkungsmechanismus

Unter Wirkungsmechanismus einer Substanz versteht man die ihrer Wirkung zugrunde liegenden biochemischen und biophysikalischen Vorgänge. Es ist die Zurückführung dieser Wirkung auf naturwissenschaftlich kausal ablaufende Ereignisse (oder die Befriedigung des menschlichen Kausalbedürfnisses durch die Einordnung von Vorgängen in größere allgemeinere Gesetzmäßigkeiten). Der Wirkungsmechanismus erklärt die Wirkung einer Substanz auf Grund ihres Eingriffs in bekannte physiologische oder biochemische Prozesse. Damit wird die Wirkung einer Substanz aus dem empirisch-deskriptiven Niveau gehoben auf eine Stufe, in der sie mit Verständnis in einen durchschaubaren größeren Zusammenhang gestellt werden kann, sie „leuchtet ein!“ Unter dem didaktischen Gesichtspunkt bedeutet dieser Schritt die Umwandlung von Lernwissen in ableitbares, individuell nachvollziehbares Verständniswissen! Aus diesem Grunde haben wir uns

im vorliegenden Lehrbuch bemüht, wann immer es anging, Wirkungsmechanismen oder zumindest Zusammenhänge darzustellen, um ein Verstehen möglich zu machen.

Skeptiker mögen zum Beispiel folgendes einwenden: Die periphere Sympathikus-Hemmung durch Reserpin kann durch einen Verlust der Fähigkeit zur Noradrenalin-Speicherung erklärt werden; oder die sofortige Unterbrechung einer Heparin-Überdosierung durch Injektion von Protamin kann durch die Salzbildung der beiden Substanzen und der dann folgenden Elektroneutralisierung erklärt werden. Ist das aber eine Erklärung? Denn es bleiben die Fragen offen: Warum hemmt Reserpin die Speicherfähigkeit, und warum bildet die Säure Heparin mit der Base Protamin ein Salz? Darauf kann nur geantwortet werden: Sicher, die fragbare Kausalkette ist nie zu Ende, die Pharmakologie unterscheidet sich in dieser Hinsicht prinzipiell nicht von den klassischen naturwissenschaftlichen Fächern. Wir halten den Unterschied zwischen den Aussagen über den Wirkungsmechanismus von Reserpin oder Protamin und den folgenden Beispielen jedenfalls für erheblich und wesentlich: vom Testosteron hängen die physischen und psychischen männlichen Geschlechtsmerkmale ab, oder Morphin hemmt die Schmerzperzeption. Dies ist zwar gut bekannt; eine Erklärung kann aber nicht einmal andeutungsweise gegeben werden.

Biologische Streuung

Wenn beim wiederholten Messen ein und desselben Vorganges die Meßwerte nicht identisch, sondern um einen Mittelpunkt herum gruppiert sind, so wird diese Erscheinung *Streuung* genannt. Der dazu errechnete Mittelwert ist „unscharf“, er weist eine Unsicherheit auf, als deren quantitatives Maß meistens die *Varianz* (Summe der Abweichungsquadrate geteilt durch die Anzahl der Messungen minus 1: $\frac{\sum x^2}{n-1} = s^2 = \text{Varianz}$)

oder die *mittlere Abweichung des Mittelwertes*

($s_{\bar{x}} = \frac{s}{\sqrt{n}}$) angegeben wird*.

* x = Abweichung des einzelnen Meßwertes X vom Mittelwert \bar{x}

\bar{x} = Mittelwert

n = Anzahl der einzelnen Meßwerte

Die Biologie und damit auch die Medizin und im speziellen Fall die experimentelle und klinische Pharmakologie stehen nun vor einer ganz anderen Situation als die klassischen naturwissenschaftlichen Fächer. In diesen gilt, daß die Streuung ausschließlich bedingt wird durch den Meßvorgang! In der Biologie ist diese Streuung natürlich auch vorhanden, aber klein im Verhältnis zu der Streuung, die dadurch entsteht, daß die Biologie es ausschließlich mit *Individuen* zu tun hat. Die Unterschiede zwischen den einzelnen Individuen werden immer größer, je differenzierter eine Spezies ist, entsprechend auch die biologische Streuung. Zum Teil sind die Unterschiede zwischen den Individuen genetisch bedingt, zum Teil durch die Umweltbedingungen erzeugt. Den Extremwert erreicht die Streuung beim Menschen, dessen physische und psychische Individualisierung am weitesten fortgeschritten scheint. Wie unterschiedlich die Reaktionen auf ein und dasselbe „Pharmakon“ sein können, mag eine alltägliche Beobachtung zeigen: Ein Nichtraucher kann „krank“ werden, wenn er nur kurze Zeit in einem Raum verweilen muß, in dem geraucht wird; während ein anderer Mensch „krank“ wird, wenn er nicht mindestens 60 Zigaretten pro die inhalieren kann!

Die große biologische Streuung, mit der es die experimentelle und in noch stärkerem Ausmaß die klinische Pharmakologie zu tun hat, stellt eine außerordentliche *experimentelle Belastung* dar: ein einzelner Versuch oder eine einzelne klinische Beobachtung hat keine beweisende Bedeutung, sondern erst statistisches Vorgehen kann zu reproduzierbaren und damit gesicherten Ergebnissen führen! Auf der anderen Seite soll hier nicht eintönig statistischer Methodik das Wort geredet werden. Die Einzelbeobachtung ist wichtig, zur Sicherung bedarf es aber immer einer Mehrzahl von Versuchen bzw. Beobachtungen unter identischen Bedingungen (s. dazu das Kapitel über kontrollierte klinische Untersuchung von Arzneimitteln, S. 261).

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik beschäftigt sich mit den zeitlichen Änderungen der Konzentration eines Arzneimittels (und seiner Metabolite) in den verschiedenen Kompartimenten des Organismus.

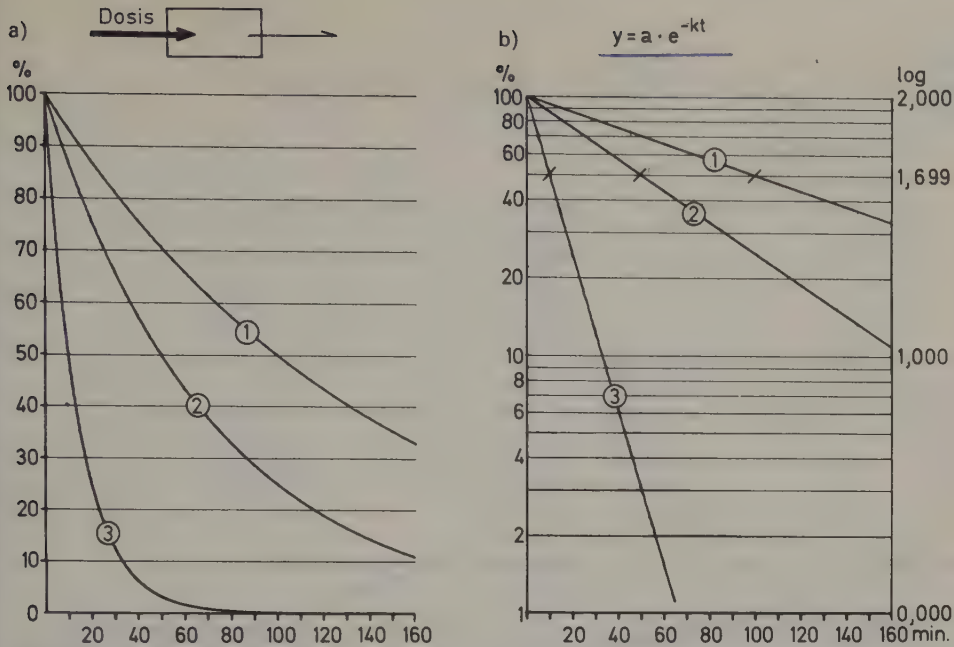


Abb. 63. Blutspiegelverläufe nach intravenöser Injektion eines Pharmakons, das den Intravasalraum ausschließlich über die Niere streng konzentrationsabhängig verlassen kann. Über den Kurven sind das Blockschema und die mathematische Formulierung, die den Prozeß beschreibt, angegeben. Der Blutspiegel (y) fällt einfach exponentiell ab. In der linken Hälfte sind im linearen System 3 Kurven dargestellt, die auf Grund unterschiedlicher Eliminationskonstanten resultieren ($k = 0,07; 0,014$ bzw. $0,007 \text{ min}^{-1}$ entsprechend $t_{1/2}$ von 100, 50 bzw. 10 Minuten). Im halb-logarithmischen System (rechte Seite) ergeben sich Geraden, deren Schnittpunkte mit der 50%-Linie (entspricht 1,699 auf der logarithmischen Ordinate) markiert sind. Die Projektion dieser Punkte auf die Abszisse ergeben die Halbwertszeiten. Ordinate in Prozent des Ausgangswertes.

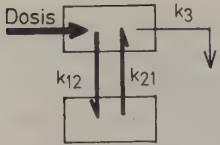
Entscheidend für die Wirkung ist die Konzentration eines Pharmakons, die jeweils dort herrscht, wo sich die molekulare Wechselwirkung zwischen Heilmittel und biologischem Reaktionspartner abspielt. Je nach dem Wirkungsmechanismus eines Pharmakons kann diese Wechselwirkung intrazellulär oder extrazellulär, im Blut, im Liquor cerebrospinalis oder im Harn lokalisiert sein, um nur einige Möglichkeiten zu nennen. Da im allgemeinen nur die Kompartimente Blut und Harn gut für die Messungen zugänglich sind, beschränkt sich die Pharmakokinetik meistens auf eine „Blutspiegel-Kinetik“.

Im folgenden sollen einige Grundprinzipien dargestellt und einige für die Therapie wichtige Aspekte der Pharmakokinetik demonstriert werden:

1. Der einfachste denkbare Fall ergibt sich unter folgenden Bedingungen: eine Substanz, die im Körper keiner Veränderung unterliegt, wird intravenös injiziert, sie verteilt sich – bezogen auf die Eliminationsgeschwindigkeit – momentan im

gesamten Vasalraum, und kann dieses Kompartiment nicht verlassen, die renale Ausscheidung erfolgt streng konzentrationsabhängig. Der Verlauf des Blutspiegels ist in Abb. 63 für verschiedene Eliminations- (Evasions-)Konstanten dargestellt. Im linearen System resultieren (Abb. 63a) Kurven, deren Steilheit mit der Zeit abnimmt und die sich immer langsamer dem Endwert nähern. Im halb-logarithmischen System (Abb. 63b) dagegen ergeben sich Geraden, die das Vorliegen einer exponentiellen Funktion anzeigen und die Ableitung der Halbwertszeiten ($t_{1/2}$) gestatten.

2. Als nächst komplizierterer Fall ergibt sich: eine Substanz wird intravenös injiziert und verteilt sich im Blut momentan, sie kann aber den Intravasalraum verlassen und setzt sich mit einem weiteren Kompartiment (z.B. dem Extrazellulärraum) ins Gleichgewicht: diese Gleichgewichtseinstellung soll schneller als die renale Ausscheidung erfolgen. In dem in Abb. 64 dargestellten Rechenbeispiel verhalten sich die beiden Kompartimentgrößen wie 1:1. Wie die angegebene



$$y = \left\{ a e^{-k_{12}t} + (a - a e^{-k_{12}t}) - [(a - a e^{-k_{12}t}) e^{-k_{21}t}] \right\} e^{-k_3 t}$$

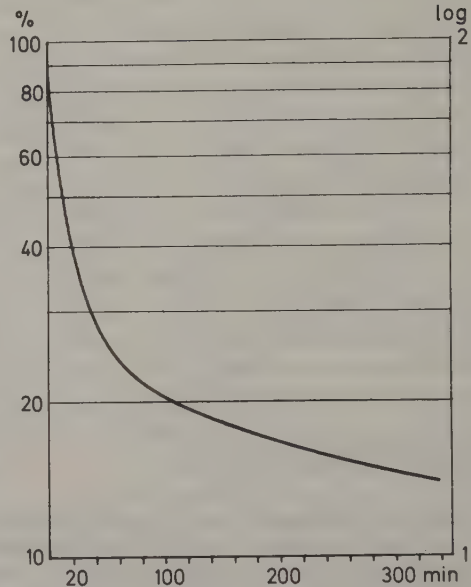
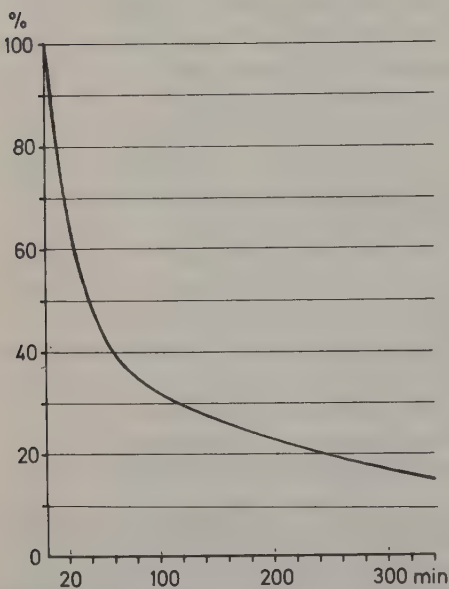


Abb. 64. Blutspiegelverlauf nach intravenöser Injektion eines Pharmakon, das sich vom Intravasalraum mit einem weiteren Kompartiment ins Gleichgewicht setzt und streng konzentrationsabhängig aus dem Blut eliminiert wird. Über den Kurven sind das Blockschema und die mathematische Formulierung angegeben. Dabei bedeuten: y = Blutspiegel zur Zeit t , a = Ausgangswert der Pharmakonkonzentration im Blut nach der Injektion, $k_{12} = k_{21} = 0,02 \text{ min}^{-1}$ (entspricht $t_{1/2}$ 3,5 Minuten), $k_3 = 0,007 \text{ min}$ (entspricht 100 Minuten). Dabei sind k_{12} und k_{21} = Geschwindigkeitskonstanten für die Verteilung zwischen den beiden Kompartimenten, k_3 = Evasionskonstante. In vorliegendem Beispiel sind die Kompartimente gleichgroß gewählt. Im linearen (links) und im halb-logarithmischen System (rechts) resultieren gekrümmte Linien, die ein Ablesen von Halbwertszeiten nicht mehr gestatten. Ordinate in Prozent des Ausgangswertes.

Formel zeigt, liegt schon ein verhältnismäßig komplexes Verhalten vor, da die drei beteiligten einzelnen Exponentialfunktionen (s. Pfeile in der Abb.) abhängig voneinander sind. Die in Abb. 64b dargestellte Kurve läßt aber im halb-logarithmischen Maßstab noch das Überwiegen zweier Exponentialfunktionen (zu Beginn die Invasion in den Extrazellulärraum, später die renale Evasion) erkennen. – Blutspiegelverläufe bei Vorliegen noch komplizierterer Systeme (weitere Kompartimente, nicht streng konzentrationsabhängige Elimination, zusätzliche Elimination durch andere Organe wie Leber und Darm oder Metabolismus) lassen sich im allgemeinen nicht quantitativ berechnen.

3. Das nächste Beispiel demonstriert den einfachsten Fall des Blutspiegelverlaufes nach Gabe eines Pharmakon per os. Die enterale Resorption wird

durch eine Resorptions- (Invasions-)Konstante und die Ausscheidung aus dem Blut durch eine Eliminations- (Evisions-)Konstante charakterisiert, wobei beide Prozesse irreversibel sind. Es sind bezüglich des Blutspiegels zwei entgegengesetzt gerichtete Exponentialfunktionen vorhanden, die in der Abb. 65 als gestrichelte Linien angegeben sind. Der resultierende Blutspiegel (durchgezogene Kurve in Abb. 65) ist aber nicht die einfache Summe aus den Invasions- und Evisionsprozessen, weil die Evasion ja erst wirksam werden kann, wenn eine Invasion stattgefunden hat und dementsprechend immer effektiver wird, je höher der Blutspiegel ansteigt. Das Zusammenspiel der beiden Funktionen (s. Formel in der Abb. 65) wird als Bateman-Funktion bezeichnet. Es sei hier erwähnt, daß die Bateman-Funktion auch angewendet werden kann, wenn statt einer

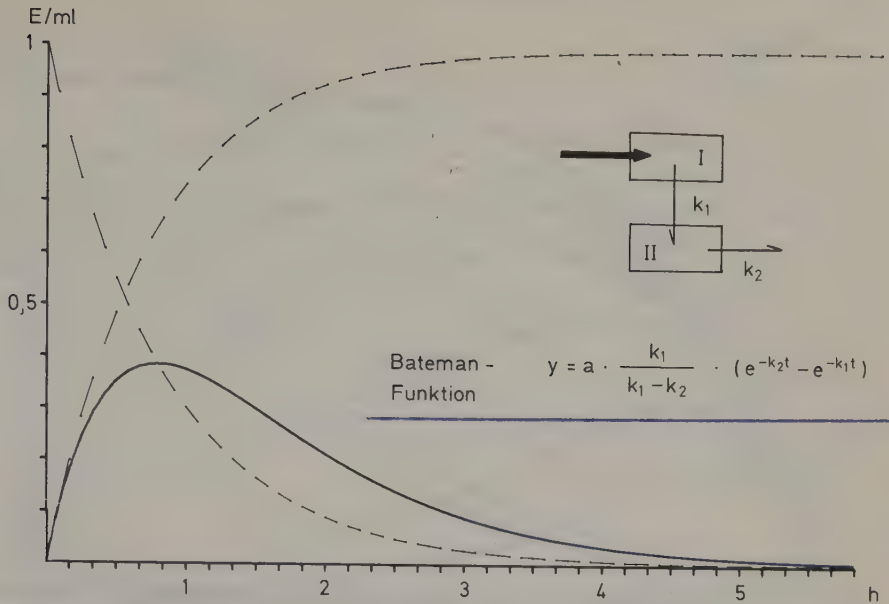


Abb. 65. Blutspiegelverlauf nach Gabe eines Pharmakon in ein dem Blut vorgeschaltetes Kompartiment (I) (Magen-Darm-Kanal, intramuskuläres Depot usw.), aus dem es durch Invasion (Resorption) in das Blut (II) gelangt und von hier eliminiert wird. Das Blockschema und die mathematische Formulierung (Bateman-Funktion) sind angegeben: y = Blutspiegel zur Zeit t , a = Dosis als Konzentration, k_1 = Invasionskonstante, k_2 = Evasionskonstante. Gestrichelte Kurven entsprechen den isoliert betrachteten Invasions- und Evasionsprozessen, die durchgezogene Linie beschreibt den tatsächlichen Verlauf des Blutspiegels. Ordinate: Konzentration des Pharmakon im Blut in willkürlichen Einheiten/ml; Abszisse: Zeit in Stunden.

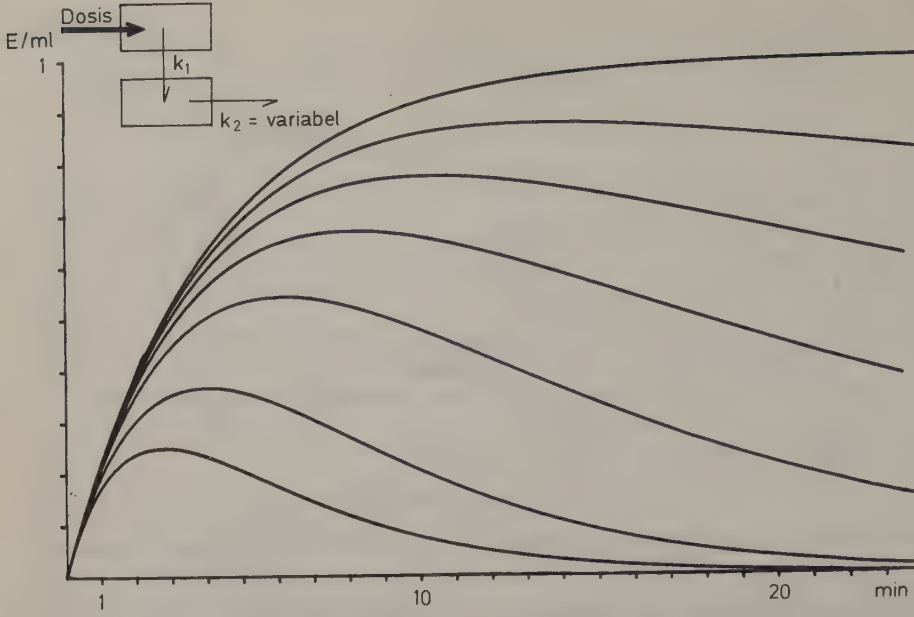
Resorption aus dem Darm ein Arzneimitteldepot intramuskulär oder subkutan appliziert würde, aus dem heraus eine Resorption stattfindet.

4. Um die Bedeutung der Invasions- bzw. Evasionskonstanten für den Blutspiegelverlauf zu demonstrieren, sind Serien von Blutspiegelkurven für identische Bedingungen mit Ausnahme der jeweils interessierenden Variablen in Abb. 66 dargestellt. In Abb. 66a variiert die Eliminationsgeschwindigkeit über einen großen Bereich: es resultieren unterschiedlich hohe Blutspiegel mit verschieden langer Plateau-Dauer. Hier sei an das klinisch wichtige Therapieproblem erinnert, das sich aus einer Beeinträchtigung der Elimination (Niereninsuffizienz, Leberschaden) ergibt: die „normale Dosierung“ eines Arzneimittels führt zu überhöhten Blutspiegeln mit entsprechenden Vergiftungssymptomen. Die Abb. 66b demonstriert Blutspiegelverläufe, wenn bei konstanter Evasionsgeschwindigkeit die Invasionskonstante variiert wird. Auch hier ist der unterschiedlich hohe Blutspiegel und die unterschiedliche Dauer eines bestimmten Blutspiegelniveau evident.

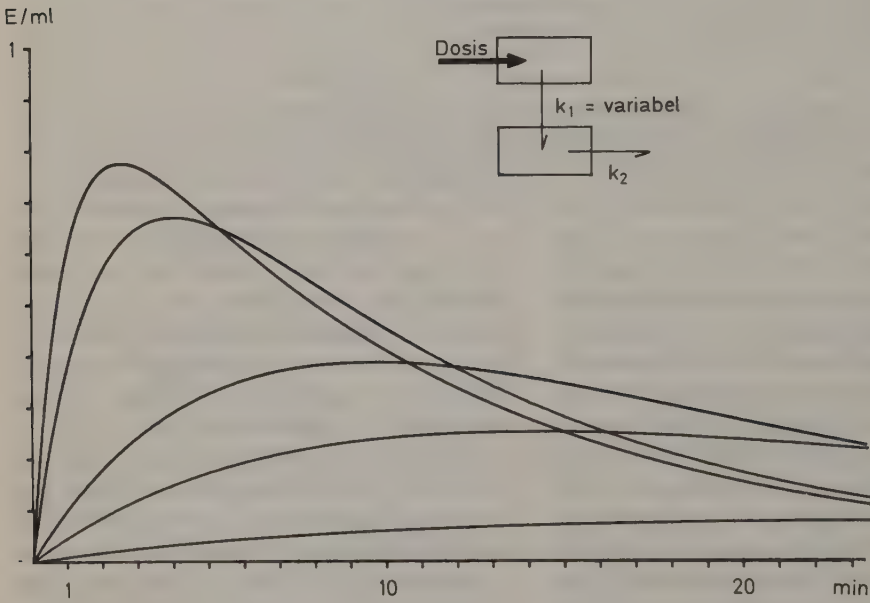
5. Unter therapeutischem Gesichtspunkt ist es

notwendig, einen bestimmten, minimalen Blutspiegel für längere Zeit zu überschreiten. Wenn nun entweder die Invasionsgeschwindigkeit zu niedrig oder die Evasionsgeschwindigkeit zu hoch ist, um den benötigten Blutspiegel zu erreichen, kann als dritte Variable die Dosis erhöht werden. In der Abb. 67 ist an einem Beispiel dargestellt, um welchen Betrag die Dosis jeweils gesteigert werden muß, um bei schrittweiser Abnahme der Invasionsgeschwindigkeit den notwendigen Blutspiegel zu erreichen.

6. Das übliche Vorgehen in der Arzneimitteltherapie besteht darin, Pharmaka in regelmäßigen Intervallen über längere Zeit zuzuführen. Ein wichtiges Problem der Pharmakokinetik ist dementsprechend die Beschreibung der Blutspiegelkurven (oder der Pharmakon-Konzentrationen in anderen Kompartimenten) bei chronischer Zufuhr eines Arzneimittels. Mathematisch handelt es sich dabei um „kumulative Bateman-Funktionen“, wie leicht einzusehen ist, denn nach jedem Intervall addiert sich die neue Dosis zu der noch im Organismus vorhandenen Arzneimittelmenge. Auch für die kumulative Bateman-Funktion



a)



b)

Abb. 66. Einfluß der Evasionskonstante und der Invasionskonstante auf den Blutspiegelverlauf. Es handelt sich um dasselbe System und dieselbe mathematische Beschreibung wie in Abb. 65. Werden die zugeführte Dosis ($= 1,0$) und die Invasionskonstante k_1 ($= 0,25 \text{ min}^{-1}$) konstant gehalten, die Eliminationskonstante k_2 aber systematisch variiert ($0,0; 0,01; 0,025; 0,05; 0,1; 0,25$; bis $0,5 \text{ min}^{-1}$), so ergeben sich die Kurven in Abb. 66a. Dagegen resultieren die Kurven der Abb. 66b, wenn die Dosis ($= 1,0$) und die Eliminationskonstante k_2 ($= 0,1 \text{ min}^{-1}$) unverändert bleiben, aber die Invasionskonstante k_1 systematisch verändert wird (von $1,0; 0,5; 0,11; 0,05$ bis $0,01 \text{ min}^{-1}$). Koordinaten wie Abb. 65.

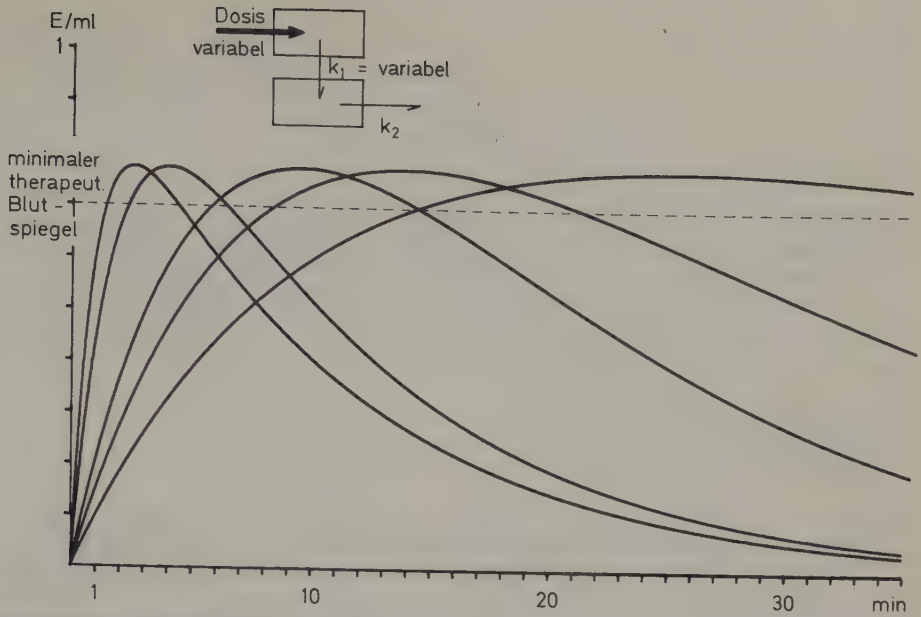


Abb. 67. Blutspiegelverläufe (Bateman-Funktionen) wie sie resultieren, wenn bei variierenden Invasionskonstanten k_1 die zugeführten Dosen der Pharmaka so gewählt werden, daß in jedem Fall dieselbe Blutspiegelhöhe erreicht wird. Die k_1 -Werte unterscheiden sich folgendermaßen (Kurven von links nach rechts): 1,0; 0,5; 0,11; 0,05; 0,01 min^{-1} , die Dosen mußten entsprechend von 1,0; 1,16; 2,0; 3,1 auf 10,0 erhöht werden, um dieselben Blutspiegelwerte zu erreichen. Beachte die unterschiedliche Dauer des therapeutisch wirksamen Blutspiegels. Koordinaten wie Abb. 65.

sind wieder die Dosis und die Invasions- und Evasionskonstanten entscheidende Größen, als neue Variable kommt jetzt die Intervallgröße τ , d.h. die Frequenz der Zufuhr, hinzu.

Um den Blutspiegelverlauf bei unterschiedlichen Eliminationskonstanten bei längerdauernder Zufuhr zu demonstrieren, ist folgendes Beispiel gerechnet und in der Abb. 68 zeichnerisch dargestellt: drei Pharmaka sollen sich nur durch die Evasionskonstante unterscheiden, sie erfordern gleiche therapeutische Blutspiegel und werden in gleicher Dosierung gegeben. Bei hoher Eliminationsgeschwindigkeit (untere Kurve) ist am Ende des Intervalls, hier Tage, die Substanz bereits völlig ausgeschieden, so daß in jedem Intervall eine einfache Bateman-Funktion resultiert, der Blutspiegel steigt im Laufe der Zeit nicht an und der notwendige therapeutische Blutspiegel wird nicht erreicht. Bei mäßiger Evasionsgeschwindigkeit resultiert die mittlere Kurve der Abb. 68; in den ersten Tagen nach Therapiebeginn steigt der Blutspiegel undulierend an, erreicht den „therapeutischen“ Blutspiegel und läuft in ein Gleich-

gewicht zwischen Zufuhr und Ausscheidung ein. Dieses Pharmakon besitzt die erforderlichen pharmakokinetischen Parameter unter den angegebenen Bedingungen. Die obere Kurve zeigt den Blutspiegelverlauf nach wiederholter Gabe eines Arzneimittels mit langsamer Eliminationsgeschwindigkeit. Die Konzentration im Blut überschreitet bald den therapeutischen Wert und steigt noch über lange Zeit an. Besonders auffällig ist das sehr späte Erreichen eines Gleichgewichtes zwischen Zufuhr und Ausscheidung, diese Substanz kumuliert und muß zu Intoxikationen führen.

7. In den meisten Fällen ist das Ziel einer langwährenden Therapie, durch geeignete Wahl der Einzeldosis und der Intervallgröße einen „konstanten“ Blutspiegel (d.h. einschließlich der Tagesschwankungen) einzustellen. Der Blutspiegel soll ein Gleichgewicht bei gegebenen Konstanten erreichen. Die Invasions- und Evasionsgeschwindigkeiten, die Dosis und die Intervalldauer sind die bestimmenden Größen. Im folgenden soll demonstriert werden, welchen Einfluß die zweimalige Unterlassung der Zufuhr der notwendigen

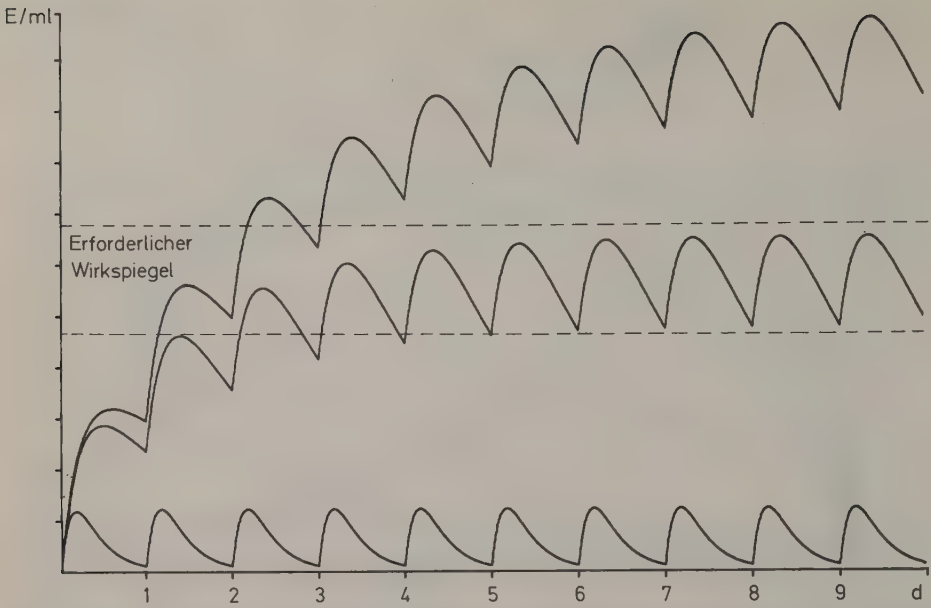


Abb. 68. Blutspiegelverläufe bei täglicher Zufuhr von drei Pharmaka in ein dem Blut vorgeschaltetes Kompartiment. Die Substanzen unterscheiden sich nur durch ihre Evasionskonstanten k_2 . Mathematisch handelt es sich um kumulative Bateman-Funktionen, in denen als neue Variable die Intervallgröße τ (Frequenz der Zufuhr) hinzukommt. Für die drei abgebildeten Kurven sind die Dosen, die Invasionskonstanten und die Intervalle (in Tagen) konstant gehalten, lediglich die Evasionskonstanten unterscheiden sich wie folgt 0,2 (untere Kurve), 0,02 (mittlere Kurve) und 0,01 min^{-1} (obere Kurve). Näheres s. Text. Ordinate: Konzentration der Pharmaka im Blut in willkürlichen Einheiten/ml; Abszisse: Zeit in Tagen.

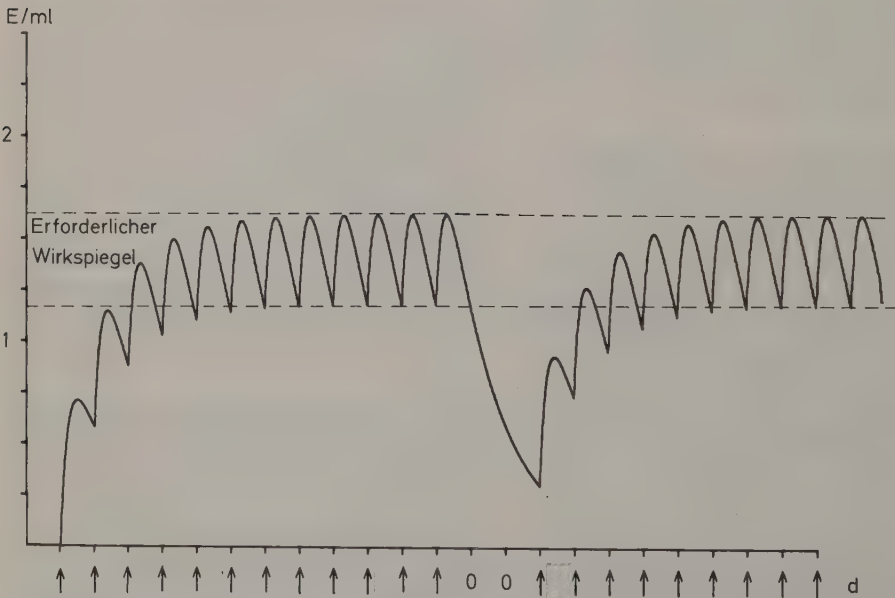


Abb. 69. Einfluß einer kurzfristigen Unterbrechung der Zufuhr eines Arzneimittels auf den „Gleichgewicht-Blutspiegel“ bei chronischer Therapie. Durch tägliche Gabe war der erforderliche Wirkspiegel nach 7 Tagen erreicht, gleichzeitig hat sich ein Gleichgewicht zwischen Zufuhr und Ausscheidung eingestellt. Die nur zweimalige Unterlassung der Pharmakonzufuhr läßt den erforderlichen Wirkspiegel erst nach etwa 6 Tagen wieder erreichen. Koordinaten wie Abb. 68.

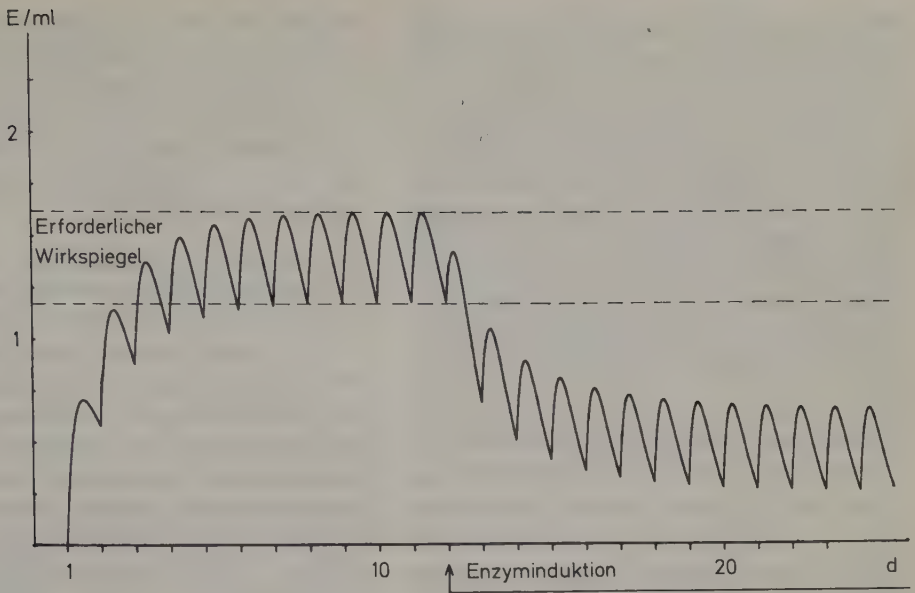


Abb. 70. Einfluß einer Zunahme der Evasionsgeschwindigkeit auf den „Gleichgewichts-Blutspiegel“ bei chronischer Therapie. Vom 12. Tag an nimmt die Evasionskonstante exponentiell mit einer Halbwertszeit von 2 Tagen von 0,02 auf 0,06 min^{-1} zu. Die Ursache soll an einer Enzyminduktion durch ein weiteres Pharmakon liegen. Die erhöhte Eliminationsgeschwindigkeit läßt den Blutspiegel absinken und sich auf ein neues, niedrigeres Niveau einstellen, das unter dem erforderlichen Wirkspiegel liegt. Koordinaten wie Abb. 68.

Dosis auf den Blutspiegel ausübt. In der Abb. 69 ist wiederum eine kumulative Bateman-Funktion dargestellt, die nach täglicher Gabe einer bestimmten Dosis bald das gewünschte Gleichgewicht erreicht hat. Am 13. und 14. Tag vergißt der Patient, die Tablette zu nehmen. Der Blutspiegel sinkt drastisch ab, denn nur die Eliminationskonstante ist jetzt entscheidend. Nach Wiederaufnahme der Zufuhr dauert es aber noch weitere 4 Tage bis das Gleichgewicht wieder erreicht ist. Die zweitägige Unterlassung läßt den Blutspiegel also für etwa 6 Tage den benötigten therapeutischen Blutspiegel unterschreiten!

Das nächste Beispiel soll den Einfluß einer Arzneimittelinterferenz auf das Blutspiegel-Gleichgewicht erläutern. Bei einem Patienten ist ein optimaler Blutspiegel eingestellt (Abb. 70), dieser Patient nimmt aber vom 12. Tag an ein zusätzliches Medikament, das eine Enzyminduktion in der Leber auslöst. Dadurch wird die Eliminationsgeschwindigkeit des ersten Pharmakon vergrößert. In unserem Beispiel erreicht die Evasionskonstante ihren neuen Wert exponentiell mit einer Halbwertszeit von 2 Tagen. Durch die gesteigerte Elimination sinkt der Blutspiegel erheblich ab und

unterschreitet den therapeutischen Wert: Die Therapie ist wirkungslos geworden.

Wie oben schon ausgeführt wurde, beschäftigt sich die Pharmakokinetik bisher vorwiegend mit dem Verhalten von Pharmakonkonzentrationen im Blut (und Urin). Hierbei wird dann stillschweigend vorausgesetzt, daß die Pharmakonkonzentration am Wirkort, der in den seltensten Fällen im Blut selbst sein wird, in einer einfachen Weise dem Blutspiegel korreliert ist. Von dieser vereinfachenden Annahme gibt es allerdings Ausnahmen. Für praktisch-therapeutische Zwecke hat sich die „Blutspiegel-Kinetik“ aber als brauchbar erwiesen.

Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von Pharmaka

Applikationsarten

Ein Pharmakon kann nur dann wirken, wenn es an den eigentlichen Wirkort gelangt, der ja in den allerseltensten Fällen an der Oberfläche gelegen und damit direkt zugänglich ist. Das Pharmakon muß daher in den Körper eindringen, es muß

resorbiert werden. Diese Vorstellung gilt auch für die lokale Therapie, denn meistens muß die Wirksubstanz von der (Schleim-)Hautoberfläche bis zum Wirkort vordringen. Beispiele dafür, daß eine Resorption auch bei lokaler Therapie ablaufen muß, ehe die lokale Wirkung eintritt, geben die Lokalanästhetika, die schleimhautabschwelenden Sympathomimetika, die durch Inhalation applizierten Broncholytika usw. In diesen Fällen müssen die Pharmaka von der Oberfläche bis zu den sensiblen Rezeptoren, zu der Gefäßmuskulatur oder zu den glatten Bronchialmuskeln gelangen.

Die Resorption spielt immer dann eine Rolle, wenn das Pharmakon nicht direkt in die Blutbahn injiziert wird. Sie beruht auf dem physikalischen Prozeß der Diffusion, zu dem sich in manchen Fällen aktive biologische Vorgänge gesellen können (z. B. Bergauftransport von Kalium, selektiver Transport von Zuckern). Die *Resorptionsgeschwindigkeit* hängt vom Applikationsort und den physikochemischen Eigenschaften des Pharmakon ab. Die Resorption des einzelnen Wirkstoffmoleküls gilt dann als abgeschlossen, wenn es entweder den lokalen Wirkort oder die Blutbahn erreicht hat. Folgende Faktoren beschleunigen die Resorption: geringe Molekülgröße, mangelnde Polarität, gute Wasser- oder Fettlöslichkeit, starke Durchblutung und gute Permeabilitätsverhältnisse an der Applikationsstelle. Die umgekehrten Eigenschaften vermindern die Resorptionsgeschwindigkeit. Dies kann ausgenutzt werden, um Depotpräparate herzustellen: Das Pharmakon wird in eine schlechtlösliche Form überführt und als Suspension injiziert (Procain-Penicillin, Protamin-Zink-Insulin etc) oder durch Zusatz vasokonstriktorischer Substanzen am Orte gehalten (Lokalanästhetika mit Adrenalin).

Die *lokale Therapie* ist dadurch gekennzeichnet, daß die Pharmakonkonzentration nur am Ort der Applikation Wirkungen ausübt, aber die gleichzeitig resorbierte Menge an Pharmakon im Gesamtorganismus unmerklich bleibt. Die Möglichkeit einer lokalen Therapie beschränkt sich nicht nur auf die äußere Haut, sondern läßt sich wesentlich erweitern: Die Inhalation eines Broncholytikum, die orale Gabe von Kohle zur Adsorption von Giften im Darm oder die Injektion eines Glucocorticoid in ein Gelenk sind

Beispiele für eine lokale Therapie. Die Systemwirkungen sind bei der lokalen Therapie im allgemeinen zu vernachlässigen. Damit zeichnet sich diese Applikationsart durch eine große therapeutische Breite aus, sie hat jedoch auch Nachteile (z. B. leichte Allergisierung bei Aufbringen auf Haut und Schleimhäute).

Die häufigste Applikationsform ist die *orale Zufuhr* eines Medikamentes. Die Resorption ist sehr stark von der Arzneimittelform (Lösung, Pulver, Dragee, Tablette, Zerfallsgeschwindigkeit der Zubereitung, Korngröße des Pharmakon, Eigenschaften der Tablettengrundmasse), den Eigenschaften des Pharmakon und dem Funktionszustand des Gastrointestinaltraktes abhängig. Bei enteraler Zufuhr passiert das Pharmakon nach der Resorption die Leber (Pfortaderkreislauf), in der es eventuell bereits verändert oder abgefangen werden kann. Bei Aufnahme des Arzneimittels durch die Mund- und Ösophagusschleimhaut (bukale oder sublinguale Applikation) und bei rektaler Zufuhr wird es nicht durch den Pfortaderkreislauf abtransportiert. In der Praxis zeigt sich, daß nach rektaler Anwendung die Konzentration im Blut für den Einzelfall nicht vorhersehbar ist und meistens weit niedriger liegt als angenommen wird. Falls eine Substanz in der Leber schnell abgebaut wird, kann ein erheblicher quantitativer Unterschied zwischen der Wirkung nach sublingualer und enteraler Applikation bestehen. Ein Nachteil der oralen Zufuhr besteht darin, daß manche Pharmaka im Magen-Darmkanal zerstört werden, ehe sie zur Resorption gelangen können. Da dies in nicht immer genau voraussagbarem Ausmaß geschieht und die Resorption von einer Reihe anderer Faktoren (Füllungszustand, pH-Wert im Magen und Dünndarm, Vorhandensein von Galle etc.) abhängig ist, kann die Resorptionsquote mit einer großen Unsicherheit behaftet sein.

Die *parenterale Zufuhr* vermeidet die Nachteile der oralen Einnahme, erfordert dafür aber eine sterile Injektionstechnik und annähernd blutisotone Lösung. Die schnellste Verteilung eines Pharmakon erreicht man mit der intravasalen Injektion (intravenös, intraarteriell, intrakardial). Auf Grund der guten Durchblutung der Muskulatur und der großen Oberfläche des Peritoneum werden Substanzen nach intramuskulärer und intraperitonealer Injektion sehr schnell, nach sub-

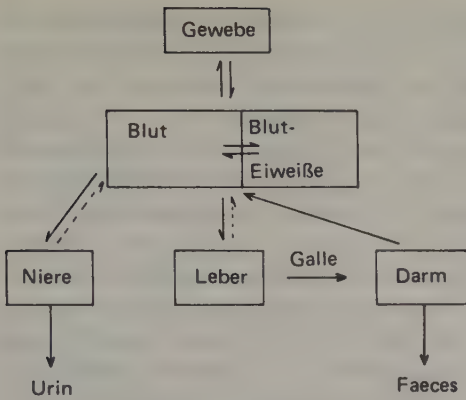


Abb. 71. Blockdiagramm, das die Verteilung und Ausscheidung von Pharmaka schematisch demonstrieren soll. Ist eine Substanz (nach enteraler Resorption oder parenteraler Gabe) in das Blut gelangt, verteilt sie sich zwischen dem Blut und den Geweben, wobei Löslichkeit, Molekulargröße und elektrische Ladung entscheidend das Verhalten bestimmen. In den Primärharn gelangen die Substanzen durch glomeruläre Filtration (bis Mol.-Gewicht ~ 70000) und tubuläre Sekretion, gut lipidlösliche Pharmaka werden meistens tubulär rückresorbiert und können damit renal nicht ausgeschieden werden. Der Hauptsitz des Arzneimittelabbaues ist die Leber, die die Pharmaka und/oder ihre Metaboliten, deren Wasserlöslichkeit im allgemeinen höher ist, über die Galle ausscheidet. Die Produkte verlassen den Körper entweder mit den Faeces oder werden direkt oder nach Spaltung (z. B. der Glucuronide) wieder rückresorbiert (enterohepatischer Kreislauf).

kutaner Einspritzung jedoch merklich langsamer resorbiert.

Eine weitere Applikationsform für bestimmte Arzneimittel ist die *Inhalation*, die besonders für die Gas- und Dampfnarkotika geeignet ist. Die Resorption erfolgt auf diesem Wege sehr schnell.

Verteilung

Die Verteilung eines Pharmakon im Organismus hängt von einer ganzen Reihe von Faktoren ab (s. dazu schematische Abb. 71), zu nennen sind: die verschieden starke *Organdurchblutung* (z. B. bei der Umverteilung von Thiobarbituraten aus dem Gehirn ins Fettgewebe), das Verhältnis *Wasser- zu Fettlöslichkeit* (z. B. Anreicherung von Chlorphenothan im Fettgewebe), eine *organspezifische Anreicherung* (z. B. Jod in der Schilddrüse oder Blei in den Knochen), *Bindung* an Eiweiße oder andere große Moleküle (Kombination mit Plasmaproteinen), die Fähigkeit des Pharmakon,

Membranen zu durchdringen. Hiervon hängt die Größe des Verteilungsvolumens eines Pharmakon ab. Es kann klein sein, wenn eine Substanz das Gefäßsystem (praktisch) nicht verlassen kann (der Farbstoff Evans blue, das Dextranmolekül etc.), es mag sich mit der Größe des Extrazellulärraumes ungefähr decken (z. B. Sulfat-Ionen), oder es kann dem Volumen des gesamten Körperwassers entsprechen (Äthanol, Phenazon etc.). Ferner hängt von der Permeierfähigkeit einer bestimmten Substanz ab, ob sie Membranbarrieren wie die Blut-Hirn-Schranke, oder die Plazenta durchdringen kann. Schließlich wird die Verteilung natürlich von der Invasions- und der Evasionsgeschwindigkeit mitbestimmt.

Elimination

Unter diesem Begriff werden alle Vorgänge verstanden, die zum Unwirksamwerden eines Pharmakon beitragen: Ausscheidung durch verschiedene Organe und chemische Umwandlung des Moleküls. Als Maß für die Eliminationsgeschwindigkeit wird häufig die *Halbwertszeit* dieses Prozesses angegeben. Man versteht darunter die Zeit, die vergeht, bis die Substanzkonzentration auf die Hälfte des Ausgangswertes abgesunken ist. Es handelt sich um eine biologische Größe, die nicht zu verwechseln ist mit physikalischen Größen wie zum Beispiel der Halbwertszeit radioaktiver Isotope. Für ein in den Körper aufgenommenes Radioisotop gelten nebeneinander sowohl die biologische als auch die physikalische Halbwertszeit.

Pharmaka können auf verschiedenen Wegen ausgeschieden werden: Im Urin und in den Faeces erscheinen im allgemeinen die Hauptmengen der ursprünglichen Substanz oder deren Abbauprodukte. Gut lipidlösliche Substanzen werden von der Niere relativ schlecht ausgeschieden, da während der tubulären Passage eine ständige Rückdiffusion erfolgt. Bei starker Plasmaeiweiß-Bindung eines Pharmakon ist seine glomeruläre Filtrationsrate verhältnismäßig niedrig. Von dem filtriertem Anteil wird dann noch ein größerer Teil auf Grund der hydrophoben Eigenschaften der betreffenden Moleküle im Tubulus rückdiffundieren. Bei Beeinträchtigung der Nierenfunktion ist das Ausmaß der Harngängigkeit eines Pharmakon stets zu berücksichtigen. Gerade die am besten renal eliminierbaren Stoffe werden bei

Niereninsuffizienz zu höheren Blutspiegeln Anlaß geben. Dagegen sind Substanzen mit einer niedrigen renalen Clearance unter dieser Bedingung pharmakokinetisch besonders günstig.

In die Faeces gelangen die Verbindungen entweder durch eine *Ausscheidung* mit der Galle oder durch eine Absonderung von der Darmschleimhaut. Der Ausscheidung mit dem Schweiß, dem Speichel oder der Milch kommt keine quantitative Bedeutung zu. Die Elimination durch die Lungen ist für manche Substanzen (Narkotika) der entscheidende Weg. Manche Pharmaka werden am Orte ihrer Ausscheidung konzentriert und können dadurch lokale toxische Konzentrationen erreichen. Wichtige Beispiele für dieses Verhalten sind die Nierenschädigungen durch Quecksilberverbindungen und Phenole.

Entsprechend der Vielzahl chemischer Verbindungen, die dem Organismus als Pharmaka (oder Gifte) zugeführt werden, gibt es eine sehr große Anzahl von Möglichkeiten der *Biotransformation*, die zur Entstehung von unwirksamen oder wirksamen Metaboliten führen können. Wenn es sich um die Veränderung eines Giftes handelt, die mit einem Wirkungsverlust einhergeht, spricht man von einer *Entgiftung*. Wird eine Substanz erst im Organismus so verändert, daß sie zum Gift wird, so wird dieser Prozeß *Giftung* genannt (Methanol zu Formaldehyd, das Insektizid Diäthyl-p-nitrophenyl-thiophosphat¹ zu Diäthyl-p-nitrophenyl-phosphat usw.). Es lassen sich einige prinzipielle Wege des *Abbaus* von Pharmaka angeben:

¹ Nitrostigmin

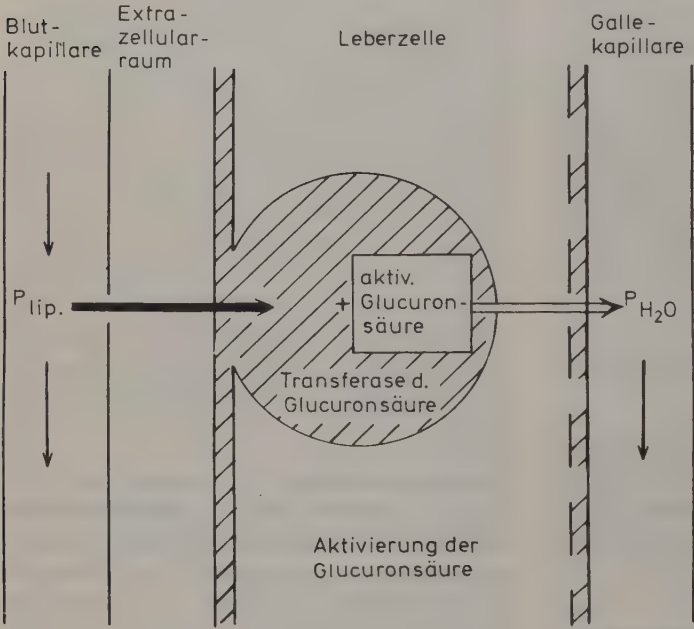


Abb. 72. Schematische Darstellung der Ausscheidung eines lipidlöslichen Pharmakon (P_{lip}) durch die Leber in die Galle. Aufgrund der Lipoidlöslichkeit reichert sich P_{lip} (passiv) in dem lipidhaltigen Kompartiment der Leberzelle an, kann dort mit Glucuronsäure gekoppelt werden (Zunahme der Wasserlöslichkeit P_{H_2O}). Das Konjugat muß das Lipoidkompartiment verlassen und sich (passiv) in einer wäßrigen Phase anreichern, in diesem Fall in der Galleflüssigkeit, die ohne Lipidbarriere zu erreichen ist. Der Körper benötigt für den Transport keinerlei Energie, es sind einfache physikochemische Verteilungsphänomene, lediglich die Kopplung erfordert Energie (nämlich die Aktivierung der Glucuronsäure).

Schraffiert: „Lipoid-Kompartiment“ (in vivo grob-dispers!)

→ Diffusionsgradient für lipidlösliche (bzw. hydrophobe) Substanzen

⇒ Diffusionsgradient für wasserlösliche Substanzen

Die Aktivierung der Glucuronsäure (Uridin-diphosphat) erfolgt im wäßrigen Medium, die Transferase ist in (lipoiden) Mikrosomen lokalisiert.

1. Aufspaltung und Verbrennung zu CO_2 und H_2O (z. B. Paraldehyd, Äthanol),
2. teilweiser Abbau durch Decarboxylierung oder Desaminierung (α -Methyl-dopa; Histamin, Serotonin) oder N-Demethylierung (Amidopyrin, Morphin, Pethidin),
3. Oxidation (Barbiturate, Methanol) oder Reduktion,
4. spontane oder fermentative Hydrolyse (Succinylcholin, Lokalanästhetika),
5. Kopplung an Säuren (Acetylierung der Sulfonamide, Paarung mit Glucuronsäure). S. hierzu Abb. 72.

Die meisten für die Biotransformation verantwortlichen Enzyme sind vor allem in der Leber, und zwar im endoplasmatischen Retikulum bzw. in den daraus gewonnenen Mikrosomen zu finden. Diese Enzyme können durch eine größere Zahl von Pharmaka aus ganz verschiedenen chemischen Klassen vermehrt werden (Abb. 73),

auch wenn das betreffende Pharmakon nur eines der im endoplasmatischen Reticulum lokalisierten Enzyme beansprucht. Die Folge dieser Enzyminduktion ist ein beschleunigter Abbau der entsprechenden Pharmaka. Die Änderung der Leberfunktion hat aber viel weiterreichende Konsequenzen, weil die gesteigerte Enzymaktivität sich auch auf körpereigene Wirkstoffe (wie Sexualhormone) und lebenswichtige Wirkstoffe (wie Vitamin D) auswirken: die Konzentrationen sinken unter die physiologischen Werte ab. Es liegt auf der Hand, daß auch der Metabolismus anderer Pharmaka, die nicht an der Auslösung der Enzyminduktion beteiligt waren, beschleunigt wird. Derartige Enzyminduktoren sind z. B. Barbiturate, Psychopharmaka, Chlorphenothan, Hexachlorcyclohexan, Tolbutamid, Pyrazolderivate, einige Kanzerogene. Ein wichtiges Enzymsystem, das induziert wird, ist eine mischfunktionelle Oxidase, die organische Verbindungen oxi-

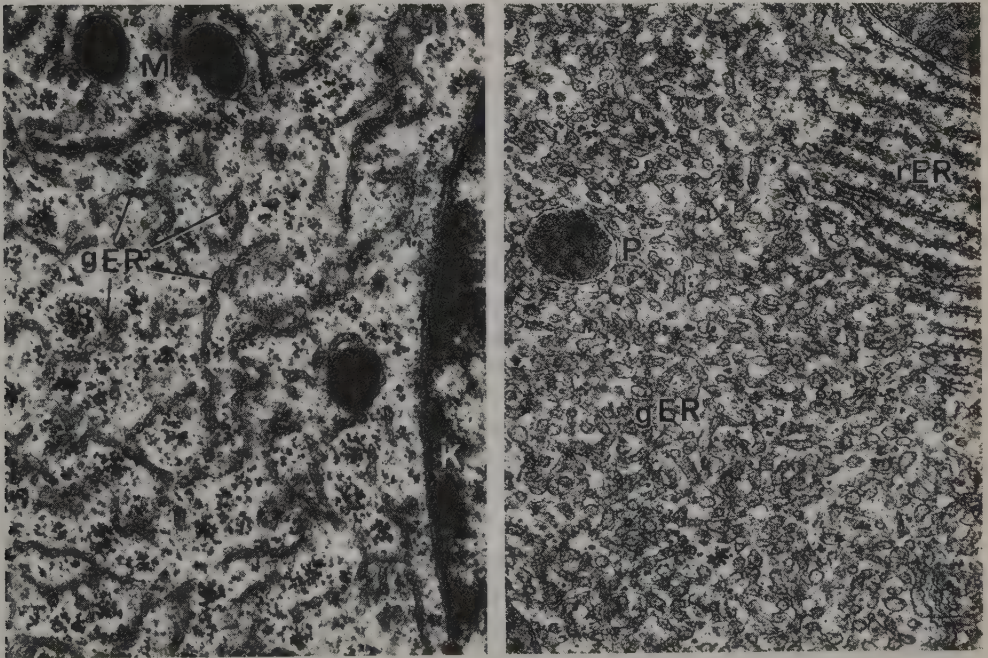


Abb. 73. Zunahme des glatten endoplasmatischen Retikulums in der Leberzelle als morphologischer Ausdruck einer Enzyminduktion. Links: Ausschnitt einer Leberzelle von einer unbehandelten Ratte. Die Schläuche des glatten ER (*gER*) liegen locker verteilt im Zytoplasma, zwischen ihnen Glykogenpartikel. Rechts: Ausschnitt einer Leberzelle von einer Ratte, die für einige Wochen mit einem trizyklischen Antidepressivum behandelt worden war. Die Schläuche des glatten ER (*gER*) liegen dicht gepackt. *rER*, rauhes endoplasmatisches Retikulum; *K*, Kern; *M*, Mitochondrium; *P*, Peroxisom. Vergrößerung 30 000fach. (Elektronen-mikroskopische Aufnahmen aus dem Anatomischen Institut der Universität Kiel)

diert. Die terminale Oxidase des Systems ist Cytochrom P-450.

Neben diesen Möglichkeiten, die allgemein und unspezifisch sind, kommen spezifische Abbauewege jener Pharmaka vor, bei denen es sich gleichzeitig um körpereigene Substanzen handelt. So wird Acetylcholin durch die hochspezifische Cholinesterase hydrolysiert und Noradrenalin durch die O-Methyltransferase methyliert und auf diese Weise unwirksam gemacht.

Für viele der oben genannten Abbauvorgänge lassen sich bei Versuchstieren zum Teil beträchtliche Geschlechtsdifferenzen ermitteln, aber nicht beim Menschen. Bei diesem kommen jedoch z. T. erhebliche genetisch bedingte Unterschiede in der Elimination vor. So fanden sich, um ein Beispiel zu nennen, 10- bis 30fache Variationen des Blutspiegels bei verschiedenen Menschen nach Zufuhr der Antidepressiva Desimipramin und Nortriptylin. Eineiige Zwillinge hatten dagegen identische Blutwerte. Analoge Ergebnisse sind nach Dicumarol-, Phenylbutazon- und Phenazongabe berichtet worden. Für die Praxis muß gefolgert werden:

1. Eine starre Dosierung kann bei verschiedenen Kranken verschieden starke Wirkungen auslösen. Bei dem einen mag der Effekt ausbleiben, bei dem anderen die Grenze der Toxizität überschritten werden.
2. Wenn irgend möglich, sollten Bestimmungen der Pharmakon-Konzentration im Blut durchgeführt werden. Nur diese Kontrolle würde eine rationelle Basis für die Dosierung von Substanzen sein, bei denen derartige Variationen vorkommen.
3. Die Kombination mit einer anderen Substanz sollte vermieden werden, besonders wenn diese die Elimination des ersten Pharmakon verändern kann (s. S. 266).

Neugeborene und besonders Frühgeborene können durch Medikamente gefährdet werden, weil die Ausstattung der Leber mit Enzymen nicht vollendet und die renale Ausscheidung vermindert ist.

Die Eliminationsgeschwindigkeit eines Pharmakon hängt also wesentlich von der sekretorischen und metabolischen Leistungsfähigkeit von Leber und Nieren ab. Jede Beeinträchtigung dieser Funktionen führt zu einem höheren und langsa-

mer abfallenden Blutspiegel im Vergleich zu normalen Bedingungen. Daraus ergibt sich eine längere Wirksamkeit, eventuell toxische Erscheinungen und eine Neigung zur Kumulation (s. S. 251).

Kumulation

Unter Kumulation versteht man eine langsam zunehmende Gewebskonzentration eines Pharmakon bei Zufuhr in regelmäßigen zeitlichen Abständen. Sie tritt immer dann auf, wenn pro Zeiteinheit mehr Substanz zugeführt wird, als in derselben Zeit eliminiert werden kann. Dementsprechend kann jede Verbindung kumulieren, es brauchen die Gaben nur schnell genug aufeinanderzufolgen. Man spricht aber in der praktischen Medizin nur dann von Kumulation, wenn Pharmaka auch bei niedriger Applikationsfrequenz (1- bis 2mal täglich) im Organismus angereichert werden. Beispiele für kumulierende Substanzen sind Barbital, Digitoxin, Blei, Chlorphenothan.

Addition und Potenzierung

Diese zwei Begriffe beschreiben das Zusammenwirken von mindestens zwei Pharmaka (Synergismus). Sie werden häufig ohne genügende Präzision gebraucht, die sich aber aus der Betrachtung einer Dosis-Wirkungs-Kurve ohne weiteres ergeben kann. In der Abb. 74 ist eine typische

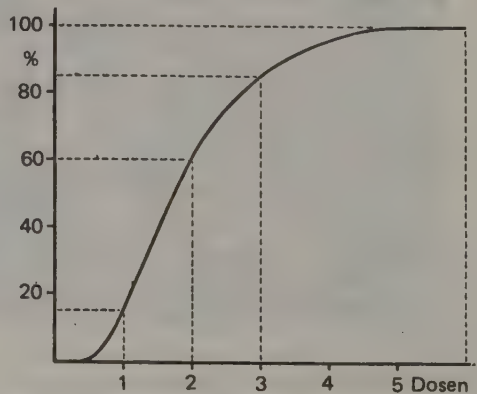


Abb. 74. Schematische Darstellung einer Dosis-Wirkungs-Kurve. Ordinate: Wirkung in Prozent der maximal möglichen, Abszisse: Dosen in Vielfachen der Einheit. Eingezeichnet sind die Wirkungen der ein-, zwei-, drei- und sechsfachen Dosis (Näheres s. Text).

Dosis-Wirkungs-Kurve dargestellt. Da die Wirkung nicht linear von der Dosis abhängt, führt die *Verdoppelung* einer Dosis nicht etwa zur einfachen Verdoppelung der Wirkung! In dem gezeichneten Beispiel löst die einfache Dosis eine Reaktion aus, die 15% der maximalen Wirkung entspricht. Die doppelte Dosis wird nicht etwa mit 30%, sondern mit 60% der maximalen Wirkung beantwortet. Diese Verdoppelung der Dosis entspricht einer Addition der Wirkung auf der Dosis-Wirkungskurve. Im ansteigenden Schenkel ist der Zuwachs an Wirkung größer, als bei linearer Abhängigkeit erwartet werden kann. Der umgekehrte Vorgang, nämlich bei Verdoppelung der Dosis einen geringeren Zuwachs an Wirkung zu erhalten, ergibt sich bei Verdoppelung von Dosen, die bereits mehr als 50% der maximalen Wirkung besitzen. In dem Beispiel ruft die 3fache Dosis eine 85%ige Reaktion hervor, eine weitere Verdoppelung, also die 6fache Dosis hat „nur“ eine maximale Reaktion statt einer „170%igen“ zur Folge!

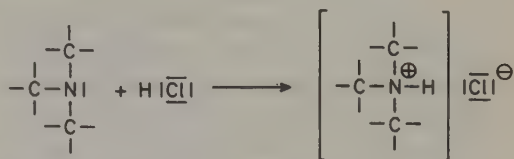
Was für eine Substanz gilt, muß auch bei Kombination von zwei oder mehr Pharmaka berücksichtigt werden. Ergibt sich bei der *Kombination* zweier Heilmittel, daß die Wirkung größer ist als die lineare Addition der Wirkungen beider Substanzen allein, so kann durchaus eine einfache Addition vorliegen. Die Frage läßt sich nur auf Grund der Dosis-Wirkungs-Kurven entscheiden. Der viel zu häufig, vor allem in der Arzneimittelwerbung, verwendete Begriff der *Potenzierung* ist nur dann anwendbar, wenn die Kombination zweier Substanzen mehr ergibt, als nach dem Verlauf der Dosis-Wirkungs-Kurven erwartet werden darf. Auf das Beispiel bezogen, würde folgendes für eine Potenzierung gefordert werden müssen: Beide einfachen Dosen der zwei Substanzen sollen eine 15%ige Wirkung haben, die Kombination beider ergibt nun nicht 60% der maximalen Wirkung (Addition, s. oben), sondern zum Beispiel 95%! Dies wäre eine Potenzierung! Ein solcher Vorgang ist äußerst selten.

Tertiäre und quartäre Amine

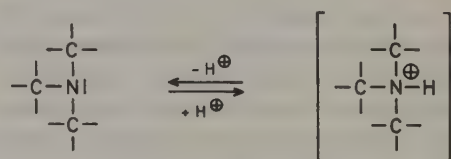
Viele Pharmaka sind Stickstoffverbindungen, in denen der Stickstoff in Form von tertiären oder quartären Aminen vorliegt. Wegen der Bedeutung dieser nativ vorkommenden (unter anderem

Alkaloide) und synthetischen Verbindungen soll kurz auf die Chemie eingegangen werden.

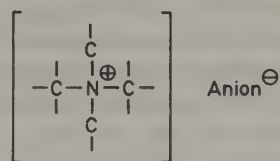
Die tertiären Amine sind Basen (Substanzen, die Protonen kovalent binden); sie bilden mit Säuren Salze:



Wie aus der Elektronenformulierung (I bedeutet Elektronenpaar) hervorgeht, besitzt der Stickstoff im tertiären Amin ein freies Elektronenpaar, mit dem das Proton koordinativ gebunden wird. Jetzt ist der Stickstoff vierbindig und positiv geladen; das gebildete Salz, im Beispiel das Hydrochlorid, ist immer völlig dissoziiert. Die Salzbildung eines tertiären Amin hängt ab vom pH-Wert der Lösung und einer für jede Substanz charakteristischen Größe, der Dissoziationskonstanten K. Der negative Logarithmus von K wird in Analogie zum pH-Wert als pK-Wert bezeichnet. Er gibt den pH-Wert der Lösung an, bei dem 50% der betreffenden Gruppe dissoziiert sind:

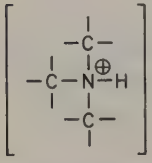


In einer quartären (quaternären) Ammoniumverbindung sind vier Wertigkeiten des Stickstoffs an Kohlenstoff-Atome gebunden. Damit ist eine positive Aufladung verbunden:



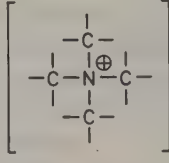
Dieses Salz ist ebenfalls immer dissoziiert. Ein vierbindiges, positiv geladenes Stickstoffatom wird zu den Oniumverbindungen gezählt, gleichgültig ob es ein tertiäres oder quartäres Amin ist. Für die physiologisch-pharmakologische Wirkung eines Amin ist nun von entscheidender Be-

deutung, ob der Stickstoff in Oniumform, das heißt vierbindig, oder in dreibindiger Form vorliegt, dagegen ergibt tertiäres und quartäres Amin keinen Gegensatz. Für die biologische Wirkung gleichartig zu beurteilen sind:



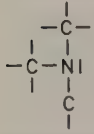
tertiäres Amin in Salzform,
vierbindiger Stickstoff,
Onium-Verbindung

und



quartäres Amin,
vierbindiger Stickstoff,
Onium-Verbindung

Zu den Oniumverbindungen im Gegensatz steht:



tertiäres Amin in Basenform,
dreibindiger Stickstoff,
keine Onium-Verbindung

Einführung neuer Arzneimittel

Die Arzneimittelkunde ist in schneller Entwicklung begriffen. In jedem Jahr erscheint eine unübersehbare Zahl neuer Präparate im Handel. Ein Lehrbuch der Pharmakologie ist zum Zeitpunkt seines Erscheinens in dieser Hinsicht bereits um $\frac{1}{2}$ bis 1 Jahr veraltet. Wie soll sich nun ein Arzt neuen Medikamenten gegenüber verhalten? Informieren Sie sich nach *wissenschaftlichen Prinzipien!* Dazu gehört: *Ablehnung aller Propagandaschlagworte* („Komplexspezifikum“, „regulationsgeschützte Sympathikolyse“, „Potenzierung körpereigener Abwehrkräfte“, „ein vollständiges therapeutisches Programm ist in einer Substanz vereinigt“, „gewebstontgiftend“, „Stabilisierung des Nervensystems“ etc.*). Seien Sie skeptisch, wenn von einem Medikament *behauptet* wird, es besitze *keine Nebenwirkungen*; verordnen Sie *nur*

* Alle Ausdrücke sind wahllos aus einem einzigen Heft einer wöchentlich erscheinenden klinischen Zeitschrift entnommen. Die vor 10 Jahren gesammelten Werbesprüche können auch heute noch in „modernisierter“ Form aus medizinischen Zeitschriften entnommen werden.

Praktische Beispiele für diese Erörterung wird der Leser in den speziellen Kapiteln genügend finden. Besonderes Interesse kommt in diesem Zusammenhang aber den tertiären Aminen zu, die bei physiologischem pH-Wert in drei- und gleichzeitig vierbindiger Form vorliegen (pK-Wert im physiologischen pH-Bereich). Ein Beispiel hierfür ist bei den Lokalanästhetika erörtert: Nur die freie Base ist lipidlöslich und kann damit in den Nerv eindringen. Am Wirkort jedoch ist wahrscheinlich die vierbindige Form wirksam. Auch in anderem Zusammenhang wird die schlechtere Löslichkeit der Oniumverbindungen in Lipiden ausgenutzt: Während Atropin als Base in das Zentralnervensystem eindringen kann und dementsprechend zu zentralen Vergiftungen führt, hat die quaternisierte Form, zum Beispiel das Methylatropin, keine zentralen Wirkungen mehr! Für den eigentlichen, parasympholytischen Effekt sind aber beide Substanzen in vierbindiger Form notwendig.

Präparate, deren *Inhaltsstoffe* qualitativ und quantitativ *deklariert* sind; sehen Sie sich immer die *Strukturformel* eines neuen Pharmakon an. Dabei werden Sie dann in sehr vielen Fällen entdecken, daß ein *Analogpräparat* vorliegt, während es der chemischen Deklaration nicht ohne weiteres zu entnehmen war. Ein Analogpräparat kann dann in erster Annäherung wie die Ausgangssubstanz beurteilt werden. Falls es sich wirklich um ein neuartiges Pharmakon handelt, wenden Sie es nur an, wenn Sie über die *Wirkungen* und die *Nebenwirkungen* informiert sind. Nur kontrollierte klinische Untersuchungen können diese Voraussetzungen erfüllen (s. nächstes Kapitel).

Wenn Sie diese kritische Haltung an den Tag legen, stehen Sie auf solidem Boden. Außerdem kommen Sie damit den Wünschen der seriösen pharmazeutischen Firmen entgegen, die – davon sind wir überzeugt – im Arzt lieber einen ernst zu nehmenden *Akademiker* zum Partner haben wollen, als in ihm einen *Handelspartner* zu sehen, der mit unwürdigen Reklamemethoden beeinflusst werden muß.

Kontrollierte klinische Untersuchungen von Arzneimitteln

Methodisches Vorgehen

Es hat sich gezeigt, daß ein seit langer Zeit erfolgreich verkauftes Medikament bei genauer Prüfung nicht unbedingt eine pharmakologische Wirkung haben muß. Die *Beurteilung* von pharmakologischen Wirkungen ist beim Menschen sehr schwierig, da der Mensch ein Medikament mit Erwartungen und Hoffnungen einnimmt. Dieser psychische Zustand, der noch durch die suggestive Persönlichkeit des Arztes verstärkt werden kann, bewirkt in vielen Fällen allein schon die Beseitigung der Beschwerden. Dabei werden nicht nur funktionelle Störungen des zentralen oder vegetativen Nervensystems beeinflußt, sondern auch organische Erkrankungen können einen günstigeren Verlauf nehmen. Ferner sollte stets daran gedacht werden, daß die meisten *banalen Erkrankungen spontan heilen!* Diese Zusammenhänge sind erfahrenen Ärzten schon lange bekannt gewesen, aber erst in neuerer Zeit wurden sie systematisch erforscht. Durch die Verwendung von *Scheinmedikamenten*, die als *Placebo* bezeichnet werden, läßt sich feststellen, ob und in welchem Ausmaß eine Erkrankung einer derartigen pharmakodynamischen Scheintherapie zugänglich ist. Aus dem Gesagten ergibt sich, daß der Patient nicht von der Applikation eines Placebo unterrichtet sein darf (*Blindversuch*). Außerdem ist der Therapieerfolg davon abhängig, ob der Arzt das Scheinmedikament optimistisch oder pessimistisch an den Patienten austeilt. Erst die Einführung des „*doppelten Blindversuches*“, in dem weder der Arzt und das ärztliche Hilfspersonal noch der Patient darüber unterrichtet sind, ob ein Placebo oder das zu prüfende Arzneimittel angewandt wird, führte zu eindeutigen Ergebnissen über die pharmakologischen Wirkungen von Substanzen, die über die Suggestiveffekte hinausgehen.

In manchen Fällen von nicht psychogen ausgelösten Erkrankungen kann man auch mit dem einfachen Blindversuch auskommen. In jedem Falle ist eine *statistische Verarbeitung* der Versuchsergebnisse notwendig. Ist aber die Versuchsanordnung primär falsch, so ergibt die Statistik auch keine brauchbaren Ergebnisse (z.B. bei Verwendung nicht vergleichbarer Kontroll- und Versuchs-

gruppen). Auch ein doppelter Blindversuch führt bei unvernünftiger Versuchsanordnung nicht zu einer erfolgreichen Auswertung. Die Verwendung von *Scheinmedikamenten* ist nur dann erlaubt, wenn keine sichere Therapie bekannt ist. Bei lebensbedrohlichen Erkrankungen muß die zu prüfende Substanz nur mit den besten bisher bekannten Mitteln der jeweiligen Gruppe verglichen werden. Dies kann aber nur dann vertreten werden, wenn aus anderen Untersuchungen hervorgeht, daß die neue Substanz nicht schlechter ist als das frühere Pharmakon.

Placebo

Zufuhr von Scheinmedikamenten kann Besserungen oder Heilungen zur Folge haben. Die Erfolgsquote ist abhängig von der Art der Erkrankung, Persönlichkeit des Patienten und Suggestivkraft des Arztes. Scheinmedikamente erfüllen in der praktischen Medizin eine wichtige Aufgabe, sie sollten aber nur unter zwei Bedingungen angewandt werden: 1. wenn eine echte Pharmakotherapie nicht möglich ist und 2. wenn beim Arzt das Bewußtsein vorhanden ist, mit Hilfe einer Scheintherapie eine Psychotherapie zu treiben. Die Verordnung wird zum Ritual, das Medikament hat Amulettfunktion. Viele der im Handel befindlichen Arzneimittelzubereitungen sind Scheinmedikamente, sie werden trotzdem (oder deshalb?) häufig angewandt. Grundsätzlich ist bei Beachtung oben angegebener Einschränkung gegen die Verordnung von Placebo nichts einzuwenden, es sollte dann aber ein völlig indifferentes Mittel sein. Unter diesem Gesichtspunkt sind *homöopathische Mittel* zu befürworten, da sie keine Haupt- und Nebenwirkungen besitzen und in stark suggestiver Weise verordnet und mit besonderer Erwartung empfangen werden.

Placebogaben rufen nicht nur günstige, sondern auch ungünstige Veränderungen psychischer und körperlicher Funktionen hervor. Nach Placeboapplikation beobachtete man in zahlreichen Untersuchungen Nebenwirkungen, die zwar nicht bedenklich waren, die aber auch sonst nach Arzneimitteln häufig als störend beschrieben werden. So kam es in einer Beobachtungsreihe in

10 bis 25% der Fälle zu trockenem Mund, Nausea, Schweregefühl, Schwierigkeiten, sich zu konzentrieren, Schläfrigkeit, Kopfschmerzen und sogar in 50% zu Dösigkeit. Die Häufigkeit der beobachteten Nebenwirkungen ist davon abhängig, ob der Patient überhaupt nach Nebenwirkungen befragt und wie diese Befragung durchgeführt wird. Aus derartigen Beobachtungen geht hervor, daß manche Nebenwirkungen durch die psychische Alteration, die mit der therapeutischen Maßnahme verbunden ist, ausgelöst werden. Dabei spielen außer der Befragung durch den Arzt Erwartungsangst, Mißtrauen und allzu starke Selbstbeobachtung eine wichtige Rolle. Auch können bedingte Reflexe im Spiele sein.

Kombinationspräparate

Die Kombination verschiedener Arzneimittel ist mitunter berechtigt, z.B. bei Behandlung der Herzinsuffizienz und der Tuberkulose. Selbst in diesen Fällen ist es abzulehnen, ein Präparat mit fixem Dosenverhältnis zweier oder gar mehrerer Substanzen anzuwenden. Die meisten Kombinationspräparate des Handels besitzen keine Vorteile. Dagegen ist eine Reihe von Nachteilen anzuführen: 1. Ungleichmäßige Wirkungsdauer der Komponenten; 2. Wechselwirkung, die zu unvorhersehbaren Änderungen des pharmakokinetischen Verhaltens (Metabolismus, Elimination) führen; 3. das anfangs bestehende Gleichgewicht zwischen den Wirkungen der Komponenten kann durch eine Enzyminduktion im Laufe der Therapie gestört werden; 4. die Unmöglichkeit, Unterschiede im therapeutischen Effekt zwischen zwei, drei oder gar mehr Komponenten festzustellen, bzw. zu klären, welcher von mehreren Bestandteilen für eine beobachtete Wirkung verantwortlich ist; 5. die Gefahr von vorher nicht überschaubaren toxischen oder allergischen Wirkungen wächst mit der Zahl der Bestandteile. Es ist ein Irrtum zu glauben, man brauche bei den gewünschten Wirkungen nur die Effekte der Einzelkomponenten zu addieren und zu hoffen, daß die unerwünschten Wirkungen niedrig gehalten werden können. Die fortschreitende Erkenntnis über Interferenzen (s. darüber S. 266) zwischen Pharmaka läßt immer neue Überraschungen auch für die Zukunft befürchten. Da

nicht nur für Wirkungen, Nebenwirkungen und die Elimination der Einzelkomponenten genetisch bedingte Differenzen bestehen, sondern auch für die Wechselwirkungen, läßt sich bei drei oder mehr Komponenten eines Präparates nicht voraussagen, was im Einzelfalle geschehen wird.

Ein Kombinationspräparat mit mehr als zwei Komponenten erscheint vom rationalen Standpunkt völlig sinnlos. Der heutige „Arzneimittelschatz“ enthält Hunderte solcher Produkte. Ein Kombinationspräparat mit zwei Substanzen kann Vorteile haben, wenn es klinisch gut untersucht ist, z.B. Antihypertonika. Über Kombinationen antiinfektiöser Wirkstoffe s.S. 210. Ein praktischer Gesichtspunkt zu Gunsten einer Mehrzahl von Pharmaka in einer Tablette wäre das Unvermögen mancher Patienten, mehrere Einzeltabletten zuverlässig einzunehmen.

Biologische Verfügbarkeit (Bioavailability)

Unter diesem Begriff versteht man das Ausmaß, mit dem ein Wirkstoff aus galenischen Zubereitungen (Tabletten, Dragees, Kapseln etc.) während der Magen-Darm-Passage freigesetzt und damit der Resorption zur Verfügung gestellt wird. Nur wenn das Pharmakon vollständig und rechtzeitig freigegeben wird, ist die deklarierte Dosis auch biologisch verfügbar. Dies ist nicht immer der Fall; so war – um ein Beispiel zu nennen – bei einem bestimmten Digoxin-Handelspräparat die Bioverfügbarkeit so niedrig, daß kein wirksamer Blutspiegel nachgewiesen werden konnte. Die unterschiedliche Bioverfügbarkeit erklärt eventuell die manchmal gemachte ärztliche Erfahrung, daß ein und dasselbe Pharmakon in identischer Dosierung, aber in unterschiedlichen Handelspräparaten (verschiedener Firmen) nicht gleich stark wirkt.

Im weiteren Sinne wird dieser Begriff auch gebraucht, um die Verfügbarkeit eines Pharmakon an dem für die Therapie wichtigen Wirkort zu beschreiben. Dies gilt z.B. für Substanzen, die zwar resorbiert, aber in der Leber quantitativ abgefangen werden, so daß sie am Wirkort nicht verfügbar sind.

Allgemeines über Nebenwirkungen und Arzneimitteltoxikologie

Fast alle Arzneimittel rufen nicht nur die für die Therapie erwarteten Wirkungen, sondern auch eine Reihe von meist unerwünschten Effekten, die sogenannten Nebenwirkungen, hervor. Derartige Effekte müssen nicht unbedingt ungünstig sein. So kann zum Beispiel die sedative Nebenwirkung mancher Antihistaminika durchaus willkommen sein. Aus einer solchen Nebenwirkung kann sogar eine Hauptwirkung entstehen, wie es zum Beispiel bei der Entwicklung der Neuroplegika der Phenothiazingruppe geschehen ist, die ursprünglich nur als Antihistaminika verwendet wurden. Ebenso ist die Blutzuckersenkung durch einige Sulfonamide eine Nebenwirkung, die in den oralen Antidiabetika der Sulfonylharnstoffgruppe zum gewünschten therapeutischen Effekt weiterentwickelt wurde.

Toxische Nebenwirkungen mit denselben spezifischen Symptomen wie bei jeder Überdosierung

Dieser Typ einer Nebenwirkung ist dadurch charakterisiert, daß bei *jedem* Menschen eine bestimmte Schädigung hervorzurufen ist, wenn nur die Dosis hoch genug gewählt wird. So führen die Antibiotika Streptomycin oder Kanamycin bei jedem Menschen zu einer Akustikusschädigung und zur völligen Ertaubung. Aber die Dosis, bei der dieses Ereignis bei dem einzelnen Menschen eintritt, ist von Fall zu Fall verschieden und nicht vorauszusagen. Die individuell unterschiedliche Toleranz gegen Giftwirkungen gilt für alle Substanzen. Dabei kann ein Individuum eine geringe Toleranz gegen eine bestimmte Substanz und eine hohe Toleranz gegen ein anderes Pharmakon haben.

Die Verschiedenheiten der Intoleranz bei verschiedenen Individuen sind ein Ausdruck der biologischen Streuung. Die Ursachen sind in fast allen Fällen nicht geklärt. Unterschiede hinsichtlich der Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung sowie vor allem der Inaktivierung der Substanzen können dabei eine Rolle spielen. Die Fermentaktivitäten, zum Beispiel in der Leber, können *konstitutionell* oder *genetisch* bedingt verschieden

sein, sie können durch Vorbehandlung mit denselben oder anderen Substanzen oder durch gleichzeitige Behandlung mit anderen Pharmaka oder durch Krankheiten verändert sein. Was für die Ursachen der biologischen Streuung bei den Hauptwirkungen gilt, ist auch für die Nebenwirkungen anzuführen. *Es ist also zu erwarten*, daß ein Teil der Patienten auch dann Zeichen von Intoleranz zeigt, wenn keine offensichtliche Abweichung von der Norm vorhanden zu sein scheint. Ein Beispiel für eine *genetisch bedingte Toleranzverminderung*, das heißt Auftreten von Symptomen, wie sie sonst bei Überdosierung beobachtet werden, ist die „Suxamethonium-Apnoe“ auf Grund eines Mangels an Pseudocholinesterase. Auch das Umgekehrte ist möglich. nämlich eine *genetisch bedingte Toleranzerhöhung*, zum Beispiel gegenüber Cumarinderivaten. Während es sich bei diesen Fällen um Raritäten handelt, gibt es genetisch fixierte Mechanismen, die in der Bevölkerung etwa im Verhältnis 1:1 verteilt sind. So wird Isoniazid von etwa der Hälfte der Patienten schnell, von der anderen Hälfte langsam inaktiviert. Zwischen diesen Gruppen gibt es keinen fließenden Übergang, sondern es liegen zwei getrennte Normalverteilungen vor. In einem neuen Wissenschaftszweig, der *Pharmakogenetik*, werden sogar Pharmaka als Werkzeuge benutzt, um durch verschiedene Reaktionen des Organismus auf diese Pharmaka genetische Differenzen zu ermitteln.

Idiosynkrasie

Idiosynkrasie wird häufig fälschlicherweise mit Allergie gleichgesetzt. Dabei handelt es sich im Gegensatz zur Allergie nicht um eine Antigen-Antikörper-Reaktion, sondern, wie der Name angibt, um eine „Eigentümlichkeit der Mischung“ der Körperbestandteile. Infolgedessen kommt es zu einer Reaktion auf bestimmte Stoffe schon bei erstem Kontakt und nicht erst nach Sensibilisierung wie bei der Allergie. Außerdem unterscheiden sich die Vergiftungssymptome der Idiosynkrasie von denen der allergischen Reaktionen. Die Ursache für eine derartige Idiosynkrasie kann ein Fermentmangel sein.

Ein Beispiel für eine *Idiosynkrasie* auf *genetischer Basis* bei sonst völlig gesunden Menschen bietet das Auftreten von schwerer intravasaler Hämolyse nach dem Antimalariamittel Primaquin. Diese Anomalie, die sich zuerst bei manchen Negern fand, zeigt sich auch bei einem Teil der Menschen der Mittelmeerländer, zum Beispiel in Sardinien, Italien, Griechenland, Israel, aber auch bei Iranern, Indern und Philippinos kommt sie vor. Außerdem ergab sich, daß dieselben Menschen nicht nur auf Primaquin mit einer Hämolyse reagierten, sondern auch auf die anderen Antimalariamittel Pamaquin und Quinacrin sowie Nitrofurantoin, Phenacetin, einige Sulfonamide und Naphthalin. Auch der Genuß der Saubohne (*Vicia faba*) und mancher Sorten von grünen Erbsen führt zu denselben Erscheinungen, die schon lange unter der Bezeichnung Favismus bekannt waren. In all diesen Fällen lassen sich biochemische Anomalitäten im Erythrozytenstoffwechsel messen (Abnahme des Glutathiongehaltes und der Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase-Aktivität).

Fermentmangel bei Früh- und Neugeborenen

Bei Früh- und Neugeborenen können auf Grund eines ontogenetischen *Fermentmangels* nach Chloramphenicol und Sulfonamiden, insbesondere nach Sulfisoxazol, schwere toxische Erscheinungen und Todesfälle vorkommen. Klinisch ist nach Chloramphenicol das sogenannte „Grausyndrom“ mit tödlich verlaufendem Herz-Kreislauf-Kollaps zu beobachten. Die vergleichbaren Fälle zeigten bei Behandlung mit Oxytetracyclin keine besondere Erhöhung der Toxizität. Die hohe Giftigkeit von Chloramphenicol bei Neugeborenen kommt durch eine verzögerte Ausscheidung dieser Substanz im Harn zustande. Die biologische Halbwertszeit des Chloramphenicol, das heißt die Zeit, in der die Serumkonzentration auf die Hälfte der Ausgangs-Konzentration abgesunken ist, beträgt bei Neugeborenen 26 statt 4 Stunden bei Erwachsenen. Frühgeborene scheiden Chloramphenicol noch langsamer aus. Diese Vorgänge haben folgende Ursache: Chloramphenicol wird beim Erwachsenen zum Teil unverändert, zum Teil mit Glucuronsäure gekoppelt, ausgeschieden. Diese konjugierte Verbin-

dung ist sehr viel weniger toxisch, sie wird im Glomerulus filtriert, aber zusätzlich noch im Tubulus sezerniert. Bei jungen Säuglingen beträgt die glomeruläre Filtration ca. 30 bis 50% der Werte für Erwachsene. Auf diese Weise ist verständlich, daß die glomeruläre Ausscheidung von Chloramphenicol bei Säuglingen reduziert ist. Beim Erwachsenen würde eine derartige Reduktion des Glomerulusfiltrates keine Verminderung der Ausscheidung zur Folge haben, weil sie durch die sekretorische Ausscheidung von gekoppeltem Chloramphenicol mehr als kompensiert werden kann. Die Koppelung an Glucuronsäure ist bei Neugeborenen stark eingeschränkt. Dieser Mangel läßt sich durch eine beträchtlich niedrigere Glucuronsäuretransferase-Aktivität in der Leber der Neugeborenen erklären. Dieses Ferment überträgt die Glucuronsäure aus ihrer aktiven Form, nämlich der Uridinphosphatglucuronsäure, in eine glykosidische Bindung mit einer OH-Gruppe der zu entgiftenden Substanz.

Bei Säuglingen, die nach Sulfonamid-, besonders nach Sulfisoxazol¹-Behandlung gestorben waren, fand sich häufig ein Kernikterus. Wegen der unzureichenden Aktivität der Glucuronsäuretransferase in der Leber wird nur wenig direktes Bilirubin gebildet, das in die Gallenwege ausgeschieden werden könnte. Das freie Bilirubin steigt deshalb an und kann zum Ikterus neonatorum und zum Kernikterus führen. Anscheinend setzen die Sulfonamide zusätzlich an Eiweiß gebundenes Bilirubin frei, so daß dadurch die Entstehung des Kernikterus weiter begünstigt wird.

Sekundäre Wirkungen

Die Herxheimersche Reaktion beruht auf der Wirkung von Endotoxinen, die aus Mikroorganismen frei werden, welche unter dem Einfluß von Chemotherapeutika und Antibiotika absterben. Die Herxheimer-Reaktion selbst kommt ohne Infektionserreger nicht vor. Ihr Auftreten sollte nicht zu einer Unterbrechung oder Unterlassung der Behandlung führen. In Fällen, in denen eine Herxheimer-Reaktion mit bedenklichen Auswirkungen zu erwarten ist, muß die Therapie mit niedrigen Dosen begonnen werden (z.B. bei

¹ Gantrisin®

Typhus abdominalis und bei bestimmten Fällen von Lues und Tuberkulose). Diese Endotoxine können primär toxisch sein, aber auch als Allergene zu einer Sensibilisierung führen.

Antiinfektiös wirkende Mittel können unter Umständen zu einer Umwandlung der Mikroorganismenflora führen. So können Superinfektionen entstehen, oder die Infektionskrankheiten können einen anderen als den erwarteten Verlauf nehmen. Diese Erscheinungen sind bisher besonders bei Antibiotika wie den Tetracyclinen und Chloramphenicol beobachtet worden, aber grundsätzlich auch nach Chemotherapeutika möglich.

Allergische Reaktionen

Zahlreiche Arznei- und Giftstoffe können, obgleich sie keine Eiweißkörper sind, zu allergischen Reaktionen führen. Diese werden meistens durch humorale Antikörper (Immunglobuline) vermittelt; über lymphozytäre Vermittlung s.u. Es kommt zu einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Der Arznei- oder Giftstoff fungiert in diesem Falle als Hapten, das sich zusammen mit einem körpereigenen Eiweißkörper zu einem Vollantigen verbindet. Dieser Prozeß kann sich unter anderem auch auf der Oberfläche von Erythrozyten abspielen und führt zur Hämolyse bzw. hämolytischen Anämie. Ein derartiger Mechanismus ist zum Beispiel für folgende Substanzen nachgewiesen: Phenacetin, Chinin, Chinidin, Phenytoin, p-Aminosalicylsäure, Penicillin, α -Methyldopa. An Stelle des primären Hapten kann auch eine verwandte Substanz in die Reaktion eintreten: Gruppenallergie (z. B. chemotherapeutische Sulfonamide und Benzothiadiazine). Nicht immer ist das Pharmakon das Hapten, sondern manchmal auch sein Abbauprodukt.

Bei der allergischen Reaktion können folgende Substanzen freigesetzt werden: Histamin, Serotonin, Heparin, Bradykinin und weitere Stoffe mit Wirkung an der glatten Muskulatur. Die Sensibilisierung kommt nach jeder Art der Zufuhr zustande, bei vielen Verbindungen besonders leicht durch Applikation auf Haut und Schleimhäuten. Die Heftigkeit der allergischen Reaktion ist bei parenteraler Zufuhr meistens wesentlich größer als nach oralen Gaben. Bei nur wenigen Substanzen kann es zu schwerem und eventuell tödlichem anaphylaktischem Schock kommen. Die bei den

allergischen Reaktionen auftretenden Symptome können sofort oder erst nach 7 bis 12 Tagen auftreten. Die Sofortreaktionen werden zellfrei durch Antigen-Antikörper-Kontakte ausgelöst, die verzögerten Reaktionen („Tuberculin-Typ“) zellulär (zytergisch) vermittelt. Beide Reaktionen entsprechen fast in allen Fällen denen, die auch durch andere Allergene (z. B. Eiweiße, Pollen) ausgelöst werden. Dazu gehören Reaktionen der Haut, der Schleimhäute oder des blutbildenden Apparates, Fieber, Arthritis etc. Einige nach Arzneimitteln relativ häufig beobachtete allergische Reaktionen kommen nach Proteinantigenen nur selten oder gar nicht vor, wie zum Beispiel Thrombozytopenie und Agranulozytose. Aber auch unter den verschiedenen Arzneimitteln ist die Art der allergischen Manifestationen nicht gleichmäßig verteilt. Während praktisch in allen Fällen einmal Hauterscheinungen auftreten können, ist die Schädigung der Blutbildung, das Auftreten von Asthma bronchiale, Periarteriitis, serumkrankheitsähnlichen Reaktionen und anaphylaktischem Schock durchaus nicht nach allen Arzneimitteln zu beobachten, die allergisierende Eigenschaften besitzen. Unabhängig von den bisher besprochenen Allergien gibt es allergische Reaktionen, die durch sensibilisierte Lymphozyten ausgelöst werden, z. B. bei Kontaktdermatitis. Es ist darauf hinzuweisen, daß eine allergische Reaktion nach Applikation einer Arzneimittelzubereitung nicht unbedingt durch das differente Pharmakon, sondern ebenso gut durch pharmazeutische Hilfsstoffe (wie Lösungsvermittler, Stabilisatoren, Konservierungsmittel) ausgelöst werden kann. Diese Hilfsstoffe brauchen im übrigen bisher in Westdeutschland nicht deklariert zu werden. Auch von der Herstellung herrührende Verunreinigungen können die Ursache allergischer Reaktionen sein, z. B. bei Penicillin, Asparaginase.

Mitunter ist es schwer, zu entscheiden, ob die nach einem Arzneimittel auftretenden Reaktionen allergisch oder toxisch sind. Der für die Allergie geforderte Beweis einer Antigen-Antikörper-Reaktion ist nicht immer leicht zu führen. Gelegentlich lassen sich positive Hautreaktionen auch dann nachweisen, wenn die Arzneireaktion sich an einem anderen Organ als der Haut abspielt. Negative Hautteste geben keine zuverlässigen Hinweise. Andererseits haben diese Tests in manchen Fällen zum Auftreten einer heftigen Reak-

tion und zu tödlichem anaphylaktischem Schock geführt. Es ist deshalb nötig, den Test mit sehr starken Verdünnungen zu beginnen, unter Umständen durch Einträufeln in den Konjunktivalsack.

Die Unterscheidung zwischen allergischer und toxischer Genese einer Reaktion ist nicht nur von theoretischem Interesse; die toxische Reaktion ist dosisabhängig, die allergische Reaktion kann schon nach kleinsten Dosen sehr heftig sein. Während zum Beispiel Zytostatika erst in großen Dosen immer zu einer Agranulozytose führen, weil es zu einer toxischen Schädigung des Knochenmarks kommt, erzeugt Amidopyrin in besonderen, seltenen Fällen schon nach kleinen Dosen eine Agranulozytose auf Grund einer Antigen-Antikörper-Reaktion, die zu einer Agglutination der Leukozyten führt. Diese werden in verklumptem Zustand laufend in der Lunge zerstört, so daß das Knochenmark erschöpft wird. Auch die intrahepatische Cholestase kann ohne Allergisierung nach Methyltestosteron und anderen C-17 α -alkylsubstituierten Steroiden vorkommen, während nach Chlorpromazin und Verwandten intrahepatische Cholestasen des allergischen Typs auftreten.

Arzneimittelinterferenzen

Unter Arzneimittelinterferenzen versteht man Wechselwirkungen zwischen zwei oder mehr Pharmaka, die zunächst unerwartet sind und sich im allgemeinen zum Nachteil des Patienten auswirken. Bei dieser Wechselwirkung kann es sich im pharmakologischen Sinne um Synergismen oder Antagonismen handeln. Die Ursachen für derartige Interferenzen können sehr verschieden sein. Im folgenden ist eine Einteilung auf Grund der unterschiedlichen Mechanismen dargestellt, und jeweils durch ein typisches Beispiel belegt.

1. Funktioneller Synergismus

Beispiel: Die hypokaliämischen Wirkungen von Herzglykosiden und Saluretika, die auf unterschiedlichen Wirkungsmechanismen beruhen, addieren sich.

2. Veränderte Pharmakokinetik

- a) Verminderte Resorption eines Arzneimittels.
Beispiel: Bei gleichzeitiger Gabe von Digoxin und adsorbierenden Antacida wird das Glyko-

sid zum Teil an die adsorbierende Oberfläche gebunden und steht nicht für die enterale Resorption zur Verfügung.

- b) Beschleunigter hepatischer Abbau eines Pharmakon nach Enzyminduktion.

Beispiel: Phenobarbital induziert in wenigen Tagen das endoplasmatische Retikulum, dadurch wird der Abbau von Phenobarbital und zahlreichen anderen körperfremden und körpereigenen Substanzen beschleunigt und deren Wirkung vermindert.

- c) Konkurrenz um die Plasmaalbumin-Bindung.

Beispiel: Die Konzentration von freiem Phenprocoumarol nimmt bei gleichzeitiger Gabe von Sulfonamiden zu, es resultiert eine erhöhte Blutungsneigung.

- d) Konzentrationsanstieg durch Enzymhemmung.

Beispiel: Die Hemmung der Monoaminoxidase durch Tranylcypromin hindert den Abbau von Adrenalin, daher kann es nach Anwendung eines Lokalanästhetikums mit Adrenalin zu einer Adrenalinvergiftung kommen.

3. Empfindlichkeitssteigerung von Organen

Beispiel: Das Herz wird durch Halothan gegenüber Katecholaminen durch einen unbekannten Mechanismus sensibilisiert. Die gleichzeitige Gabe von Adrenalin kann schwere Arrhythmien und Kammerflimmern auslösen.

Durch Pharmaka ausgelöste Krankheiten

Wenn durch ein Pharmakon ein krankhafter Zustand ausgelöst wird, der oft sogar die Anwesenheit der betreffenden Substanz überdauert, liegt eine spezielle Form von Schädigung vor, die man als „Arzneimittelkrankheit“ bezeichnen kann. Diese Zustände nehmen in neuerer Zeit ständig zu und gewinnen ein immer größeres medizinisches Interesse. Im folgenden seien einige Beispiele aufgezählt: Entstehung von peptischen Ulcera nach Glucocorticoiden oder Phenylbutazon, Taubheit nach Streptomycin, Pilzbesiedlung des Darmes nach Tetracyclinen, schwere Hauterkrankungen nach Langzeit-Sulfonamiden, extrapyramidale Störungen nach Piperazin-substituierten Phenothiazinen, Nierenschädigung nach Neomycin. Auch die Sucht läßt sich als eine Arzneimittelkrankheit auffassen.

Arzneimittelabhängigkeit, Gewohnheitsbildung, Gewöhnung und Sucht

Von *Arzneimittelmißbrauch* spricht man bei Verwendung eines Mittels ohne ärztliche Indikation oder in unnötig hohen Mengen. Eine Reihe von Substanzen mit Wirkungen auf das Zentralnervensystem steigern das Wohlbefinden, beseitigen Unlustgefühle oder rufen sogar eine *euphorische Stimmungslage* hervor. Diese Wirkungen sind nicht bei allen Menschen in gleicher Weise zu beobachten, mitunter treten sie auch erst nach besonders hohen Dosen oder nach längerer Zufuhr des Mittels auf. Der Arzt sollte daher bei der Verwendung derartiger Pharmaka zurückhaltend sein, um nicht eine Sucht zu verursachen. Eine andere Variante des Mißbrauchs ist das „doping“, bei dem Sportler (und Rennpferde) mit Substanzen des Cocain- bzw. Amphetamin-Typs zu höheren Leistungen gebracht werden sollen; s. auch Anabolika S. 186.

Viele Menschen haben das Verlangen, ständig differente Substanzen einzunehmen. Die euphorisierende Wirkung ist meistens der Motor für eine Wiederholung der Zufuhr. Dies führt häufig zu einer *Arzneimittelabhängigkeit*. Dazu sind nicht nur die Genußgifte, wie Alkohol, Nicotin und Coffein, zu rechnen, sondern auch zahlreiche Analgetika, Schlafmittel und andere auf die Psyche wirkenden Stoffe. Das Verlangen, die genannten Mittel aufzunehmen, kann *verschiedene Grade* erreichen. Es handelt sich dann um eine „psychische Abhängigkeit“. Man hat diesen Zustand auch Gewohnheitsbildung genannt. In vielen Fällen sind die Menschen imstande, jederzeit die Zufuhr, ohne Schaden zu erleiden, zu unterlassen, wenn dies auch mit gewissen psychischen Schwierigkeiten verbunden ist. In anderen Fällen ist es nicht mehr möglich, ohne Zwang von außen die Zufuhr zu unterbrechen, ja die Entziehung kann sogar zu schweren körperlichen Schädigungen, eventuell zum Tode führen. Der Stoffwechsel dieser Menschen ist völlig auf die ständige Gegenwart der betreffenden Substanz eingestellt. Aus praktischen Gründen werden diese beiden Zustände voneinander getrennt, obgleich die Übergänge fließend sind. Man spricht im ersten Fall von Gewohnheitsbildung, im zweiten Fall von Sucht.

Abhängigkeit (drug dependence). Die Weltgesundheitsorganisation hält wegen der fließenden Übergänge zwischen Gewohnheitsbildung und Sucht den übergeordneten Begriff der *Pharmakonabhängigkeit* (drug dependence) für geeigneter. Im einzelnen werden folgende Typen unterschieden: Morphin-, Barbiturat-, Cocain-, Amphetamin-, Cannabis-(Marihuana), Tabak-, Halluzinogen (LSD)-, Kat¹-Typ. Bei diesen Gruppen ist die Neigung zur Erhöhung der Dosis, die physische Abhängigkeit und das Auftreten des Abstinenz-Syndroms nach dem Entzug des Mittels im einzelnen verschieden. So fehlt ein Abstinenz-Syndrom beim Amphetamin-, Tabak- und Cannabis-Typ. Die Abhängigkeit vom Alkohol entspricht am ehesten dem Barbiturat-Typ.

Gewohnheitsbildung, psychische Abhängigkeit (drug habituation, habit) ist ein Zustand, der aus der wiederholten Zufuhr eines Pharmakon entsteht. Seine Charakteristika schließen ein:

1. Ein Verlangen (aber nicht einen Zwang), ständig diese Substanz einzunehmen, um das Gefühl eines gesteigerten Wohlbefindens zu erzielen, das durch das Mittel hervorgerufen wird.
2. Geringe oder keine Neigung zur Steigerung der Dosis.
3. Einen gewissen Grad psychischer Abhängigkeit von der Wirkung des Mittels, aber Fehlen von körperlicher Abhängigkeit, infolgedessen Fehlen eines Entziehungssyndroms.
4. Schädliche Wirkung, wenn überhaupt, in erster Linie für das Individuum.

Sucht, körperliche Abhängigkeit (addiction) ist ein Zustand von periodischer oder chronischer Vergiftung, hervorgerufen durch wiederholte Aufnahme eines Pharmakon. Sie wird charakterisiert durch:

1. Ein überwältigendes Verlangen oder echtes Bedürfnis (Zwang), das Mittel fortgesetzt zu nehmen und es auf jede Weise in die Hände zu bekommen.
2. Eine Neigung zur Steigerung der Dosis.
3. Eine psychische (psychologische) und körperliche Abhängigkeit von der Wirkung des Mittels, die bei Unterbrechung der Zufuhr zu somatischen Entziehungssymptomen führt.
4. Einen schädlichen Einfluß auf Individuum und Gesellschaft.

¹ Nor-pseudo-Ephedrin aus *Catha edulis*, einer arabischen Pflanze, enthalten in Adiposetten®.

Nach einigen Substanzen kommt es trotz langjähriger Zufuhr des Mittels nicht zur körperlichen Abhängigkeit im strengen Sinne, zum Beispiel bei Abusus coffeinhaltiger Getränke, exzessivem Zigarettenrauchen; allerdings können in seltenen Fällen Entziehungssymptome auftreten, die sich im Somatischen abspielen. Bei Alkoholgenuß kann eine jahrelang bestehende Gewohnheitsbildung plötzlich nach einer (oft nicht zu begründenden) Steigerung der Dosis zur Sucht führen. Dasselbe gilt für die Sucht bei Abusus von Schlafmitteln und Analgetika-Mischpräparaten. Oft macht sich die verlangte euphorisierende Wirkung erst bei einer Kombination verschiedener Substanzen bemerkbar, zum Beispiel nach Coffein- und Barbituraten.

Gewohnheitsbildung muß begrifflich von der Gewöhnung getrennt werden. Unter *Gewöhnung* versteht man einen Zustand, in dem nach wiederholter Zufuhr die Dosis gesteigert werden muß, um eine bestimmte Wirkung zu erzielen (s. hierzu auch Enzyminduktion S. 257). Gewöhnung kann auch als *Toleranzerhöhung* bezeichnet werden, während der Begriff *Toleranz* ein Maß für die Empfindlichkeit eines Organismus gegenüber einer bestimmten Substanz darstellt, im Sprachgebrauch aber öfter mit Toleranzerhöhung gleichgesetzt wird.

Therapeutisches Risiko

Unter den Substanzen mit starken pharmakologischen Wirkungen gibt es so gut wie keine, die nicht auch unerwünschte Nebenwirkungen haben könnte. Das ist auch bei den Pharmaka nicht zu erwarten, die in Zukunft in die Therapie eingeführt werden. Es ist immer wieder vorgekommen, daß schwere, sogar tödliche Nebenwirkungen erst viele Monate nach der Einführung eines Medikamentes festgestellt wurden. Der Arzt muß erst recht bei den eingeführten Arzneimitteln über die möglichen Symptome und die Häufigkeit der Nebenwirkungen unterrichtet sein. Es wäre eine völlig falsche Haltung, wenn der Arzt wegen einer *Bagatellerkrankung* das Risiko gefährlicher Nebenwirkungen auf sich nehmen würde. Es wäre aber ebenso falsch, wenn er aus Furcht vor *möglichen Nebenwirkungen* auf eine Therapie verzichten oder diese mit unzureichenden Dosen durchführen würde, wenn dieses Verhalten zu einer Schädigung des Patienten oder gar zum Tode führen würde. In jedem einzelnen Falle ist es notwendig, das *Risiko durch die Krankheit* gegen das *Risiko durch die Therapie* sorgfältig abzuwägen.

XI. Vergiftungen

Die Toxikologie wird zweckmäßigerweise in verschiedene Gebiete unterteilt, ohne daß scharfe Abgrenzungen möglich sind:

a) Die *Arzneimitteltoxikologie*, die sich mit den Nebenwirkungen der Pharmaka beschäftigt. Dieses Gebiet ist für den Arzt, der therapeutisch tätig ist, besonders wichtig. Wir haben den Nebenwirkungen eine gebührende Aufmerksamkeit jeweils bei der Besprechung der entsprechenden Arzneimittel gewidmet. Im folgenden Abschnitt werden Vergiftungen durch Pharmaka daher nicht mehr erwähnt.

b) Die *industrielle* oder *Gewerbetoxykologie*, die eine eigene Disziplin darstellt und in die Fächer Hygiene und Arbeitsmedizin hineinragt. Die Darstellung dieses Faches würde den Rahmen des vorliegenden Buches sprengen, sie muß speziellen Monographien vorbehalten bleiben.

c) Die „*Toxikologie der modernen Umwelt*“. Schon in früheren Zeiten der Geschichte kam der Mensch mit Giften in Berührung, vornehmlich durch die Aufnahme pflanzlicher und tierischer Gifte. Die Gefahren, denen der Mensch in der Gegenwart ausgesetzt ist, sind außerordentlich viel größer geworden und noch ständig im Wachsen begriffen, weil der technisch-zivilisatorische Fortschritt unaufhaltsam ist und Chemie und Technik das Leben ständig mehr durchdringen. Die zunehmende Verunreinigung der Atmosphäre, der Flüsse und der Weltmeere hat ein Ausmaß erreicht, das bedrohlich für die Gesundheit der Menschheit ist. Die Gefährdung betrifft nicht nur Bewohner industrieller Schwerpunkte, sondern mitunter auch schon Menschen in entlegenen Gebieten. Die Intoxikationen können durch Schwermetalle, Lösungsmittel, Abgase, Insektizide, Genußgifte und viele andere Substanzgruppen ausgelöst werden. Die „Umweltgifte“ (Schadstoffe, Biocide) verursachen nur zum geringeren Teil Gesundheitsschäden durch

akute Einwirkung. Viel wichtiger und schwerer durchschaubar sind die Langzeitwirkungen. Welche Bedeutung die Umweltgifte für die Entstehung chronischer Erkrankungen und für das Auftreten cancerogener, mutagener und teratogener Effekte besitzen, ist erst zum Teil bekannt. Ein besonders schwierig zu überschauendes Problem ergibt sich aus der Kombinationswirkung von verschiedenen Schadstoffen. Für die ärztliche Praxis besitzen besonders die akuten Vergiftungen eine große Bedeutung: schon quantitativ fallen sie ins Gewicht. Sie erfordern oft eine spezifische Therapie mit einem speziellen Antidot und können schließlich ein differentialdiagnostisches Problem darstellen. Die durch Umweltgifte ausgelösten Schäden sind dagegen in der ärztlichen Praxis nur schwer zu erfassen.

Allgemeine Richtlinien zur Therapie von Vergiftungen

Maßnahmen zur Hinderung der Giftresorption

a) Die Entleerung des Magens durch eine Spülung oder Absaugen ist gestattet, wenn die Gefahr einer Aspiration oder Magenwandperforation vermeidbar ist. Bei Bewußtlosen darf eine Magenspülung nur bei liegendem Trachealtubus durchgeführt werden. Wenn die technischen Voraussetzungen für dieses Vorgehen fehlen, kann auch von Laien versucht werden, durch Zufuhr heißer Kochsalzlösung ein Erbrechen auszulösen, solange das Bewußtsein des Vergifteten erhalten ist. Der Spülflüssigkeit können schon Adsorbentien oder Antidote zugesetzt werden. Ein Emetikum mit zentralem Angriffspunkt, wie Apomorphin (5 bis 10 mg subkutan), ist wegen der Kollapsneigung möglichst zu vermeiden, bei Kleinkindern völlig abzulehnen.

b) Beschleunigung der Darmpassage wird durch Zufuhr großer Dosen stark und schnell wirksamer Laxantien erzielt. Für diesen Zweck eignet sich Natriumsulfat (20 bis 30 g mit viel Wasser).

c) Die Adsorption oral aufgenommener Gifte an Substanzen mit großer aktiver Oberfläche erweist sich häufig als sehr wirksam. Besonders günstig ist für diesen Zweck Carbo medicinalis (10 bis 50 g in 5- bis 10%iger Aufschwemmung). Weniger stark adsorbiert Bolus alba (50 bis 100 g, in Wasser aufgeschwemmt).

d) Die Resorption von fettlöslichen Giften kann durch orale Gabe von nicht resorbierbaren Fettlösungsmitteln vermindert werden. Hierfür eignet sich Paraffinum subliquidum (100 bis 300 ml), in dem sich einfache und halogenierte Kohlenwasserstoffe lösen.

e) Die Zufuhr eines chemischen Antidot kann das Gift im Gastrointestinaltrakt unschädlich machen. Hierzu gehören neutralisierende Maßnahmen, wie die Gabe von Säuren (Essig- oder Zitronensäure) bei Laugenvergiftungen oder die Applikation von Alkali (Magnesia usta oder Kalkmilch, nicht Natriumbicarbonat) bei oraler Säurevergiftung. Weitere Beispiele für die Anwendung eines chemischen Antidot sind die Zufuhr von Sulfat-Ionen (in Form von Magnesium- oder Natriumsulfat) bei der Vergiftung mit wasserlöslichen Bariumsalzen zwecks Bildung des unlöslichen Bariumsulfat oder die Gabe von Natriumthiosulfat bei Vergiftung mit elementarem Jod (Jodtinktur) zur Reduktion des Jod zum Jodid-Ion.

f) Bei parenteraler Giftzufuhr (Schlangenbiß, Insektenstich) kann eventuell durch das Anlegen einer Staubinde verhindert werden, daß die Gifte in den Kreislauf gelangen und den Organismus schädigen.

Maßnahmen zur Beschleunigung der Elimination von Giften

Ein einfaches Verfahren, um die renale Ausscheidung vieler Gift zu fördern, besteht darin, eine forcierte Diurese einzuleiten. Geeignet hierfür sind Furosemid oder Etacrynsäure, aber auch die Infusion von Mannitlösung¹ ist für diesen Zweck

brauchbar (s. S. 78). Eine Austauschtransfusion ist die Methode, die am schnellsten und am stärksten wirksam ist. Ebenso kann der Gebrauch einer künstlichen Niere oder mit geringerem Erfolg die Durchführung einer Peritonealdialyse durch die Entfernung eines Teiles des im Blut kreisenden Giftes lebensrettend wirken. Hierdurch sind Menschen gerettet worden, die sonst letale Mengen von Barbituraten, Salicylaten etc. eingenommen hatten.

Entgiftung der in den Organismus aufgenommenen Gifte

a) Es ist möglich, bestimmte Gifte direkt chemisch so zu verändern, daß sie ihren Giftcharakter verlieren. Hierher gehören die Bindungen von Schwermetallen an Dimercaprol oder Äthylen-diamintetraessigsäure (chemischer Antagonismus).

b) Häufiger besteht dagegen die Möglichkeit, eine Giftwirkung durch ein spezifisches oder ein funktionelles Antidot zu vermindern. Zu Konkurrenzreaktionen zweier Substanzen um denselben Rezeptor gehören zum Beispiel bei der Morphinintoxikation die Gabe von Nalorphin, bei der Acetylcholinvergiftung die Gabe von Atropin usw. Mit einem funktionellen Antidot sollte zum Beispiel die Blutdrucksenkung im Histaminschock (Noradrenalin) oder die Vergiftung des Herzens durch Herzglykoside (Phenytoin) behandelt werden. Näheres s. Antagonismustypen, S. 241.

Symptomatische Maßnahmen

Auf die vielen Möglichkeiten der symptomatischen Therapie soll hier nicht eingegangen werden. Einige Hinweise mögen genügen: Kontrolle des Kreislaufs, der Gefäßpermeabilität, der Atmung, des Wasser- und Elektrolythaushaltes, der Körpertemperatur, der Funktion des Zentralnervensystems und der vegetativen Organe, Therapie des Lungenödems usw. Je nach dem Vergiftungsbild werden sich dabei eine Reihe symptomatischer Maßnahmen ergeben, deren konsequente Durchführung die Überlebenschance eines Vergifteten ganz wesentlich erhöht.

¹ Osmofundin®

Gase

Sauerstoff

Die Einatmung von reinem Sauerstoff ist durchaus nicht so gleichgültig oder gar so günstig, wie man lange Zeit geglaubt hat. Die Inhalation von 90% Sauerstoff kann beim Menschen nach 24 bis 60 Stunden bereits zu Bronchitis, Atembeschwerden mit Abfall der Vitalkapazität, Tachykardie und heftigem Erbrechen führen, aber auch zu Schwindel, Parästhesien und anderen Störungen des Zentralnervensystems. Nach Inhalation von kürzerer Dauer oder kontinuierlicher Zufuhr von 50% Sauerstoff sind keine Störungen bemerkbar. Frühgeburten dürfen nicht reinen Sauerstoff, sondern nur 40%ige Gemische einatmen, weil sonst eine retrolentale Fibroplasie entsteht.

Bei *chronischer respiratorischer Acidose*, wie sie bei Emphysem mit chronischer Hypoxämie vorliegt, reagiert das Atemzentrum nicht mehr genügend auf Kohlendioxid. Die Atmung wird in diesen Fällen vorwiegend durch Impulse aus dem Glomus caroticum unterhalten, das durch die Hypoxämie erregt wird. Wenn diese Erregung infolge der Beseitigung der Hypoxämie durch die Sauerstoffzufuhr fortfällt, so wird die Atmung beträchtlich vermindert. Es entsteht dann eine *Vergiftung mit Kohlendioxid*, die zu zahlreichen zentralen Störungen und Bewußtlosigkeit führen kann (Näheres s. S. 281). Diese Symptome verschwinden bei spontaner oder künstlicher Atmung mit normaler Luft.

Kohlenmonoxid

Kohlenmonoxid ist ein farb- und geruchloses und bei Einatmung nicht reizendes Gas. Es entsteht bei unvollständiger Verbrennung von organischen Verbindungen (z. B. auch Benzin). Praktisch kommt es häufig zu Vergiftungen durch Einatmung von Stadtgas, das in den meisten Städten 5 bis 15% Kohlenmonoxid enthält, und durch Auspuffgase der Explosionsmotoren mit 4 bis 10% Kohlenmonoxid. Auch schlechtziehende Kohle-, Öl- oder Gasöfen können zu Vergiftungen führen. Bei Sprengungen und Explosionen entstehen größere Mengen von Kohlenmonoxid.

Wirkungsmechanismus. Kohlenmonoxid wird in derselben molaren Menge an das *Eisen* des

Hämoglobin gebunden wie Sauerstoff: es entsteht Carboxyhämoglobin, 1 g Hämoglobin bindet 1,34 ml Kohlenmonoxid bzw. Sauerstoff. Allerdings ist die Affinität von Kohlenmonoxid zu Hämoglobin 300mal größer als von Sauerstoff, so daß verhältnismäßig kleine Kohlenmonoxidkonzentrationen in der Atemluft bereits Sauerstoff aus seiner Bindung an Hämoglobin verdrängen. Andererseits ersetzen hohe Konzentrationen von Sauerstoff wiederum Kohlenmonoxid in der Kohlenmonoxid-Hämoglobin-Bindung. Es handelt sich um einen Fall von Konkurrenz an der Bindungsstelle; die beiden Gase Sauerstoff und Kohlenmonoxid „verdrängen“ sich kompetitiv vom Hämoglobin. Wenn die Kohlenmonoxidkonzentration in der Atemluft $\frac{1}{300}$ der Sauerstoffkonzentration von 20%, also $\frac{20}{300} \approx 0,07\%$ beträgt, sind ohne Berücksichtigung des Zeitfaktors etwa 50% des Hämoglobin mit Kohlenmonoxid belegt.

Symptome der Kohlenmonoxidvergiftung.

Bei einem Gehalt des Blutes von 10 bis 20% Carboxyhämoglobin sind keine Vergiftungserscheinungen zu beobachten, wenn nicht die Sauerstoffversorgung der Gewebe aus irgendeinem Grunde schon vorher gefährdet war (Anämie, Arteriosklerose). Bei 30 bis 40% Kohlenmonoxidhämoglobin kommt es zu Kopfschmerzen, Ohrensausen, Schwindel, Benommenheit, Bewußtlosigkeit, Pupillenerweiterung, bei 60 bis 65% zu tiefem Koma, Krämpfen und Atemlähmung. Es sei darauf hingewiesen, daß eine Kohlenmonoxid-Vergiftung schwerer verläuft, als es dem rechnerischen Anteil an Kohlenmonoxid-Hämoglobin entspricht (im Gegensatz zu der Methämoglobin-Vergiftung). Die Ursache hierfür liegt im Haldane-Effekt: teilweise mit Kohlenmonoxid beladenes Hämoglobin gibt Sauerstoff schlechter als reines Sauerstoff-Hämoglobin ab. Nur durch sehr schnelle Maßnahmen läßt sich in diesem Stadium der Tod verhindern. Das Eintreten der Vergiftung wird durch eine Erhöhung des Sauerstoffbedarfs infolge von Muskel-tätigkeit und durch erhöhte Ventilation beschleunigt. Wegen der nur wenig von der des Oxyhämoglobin unterschiedenen hellroten Farbe des Carboxyhämoglobin zeigen die Vergifteten statt einer Zyanose meistens ein frisches Aussehen. Auch nach dem Tode ist diese hellrote Farbe erhalten.

Carboxyhämoglobin ist auch spektroskopisch praktisch nicht vom Oxyhämoglobin zu unterscheiden, da beide zwei charakteristische Absorptionsstreifen an derselben Stelle aufweisen. Während aber Oxyhämoglobin leicht zu Hämoglobin reduziert werden kann, so daß der für dieses charakteristische Absorptionsstreifen im Spektrum entsteht, bleiben bei Kohlenmonoxidhämoglobin auch nach Zusatz eines Reduktionsmittels die beiden Streifen erhalten.

Bei jeder Kohlenmonoxidvergiftung, die zu einer Bewußtlosigkeit geführt hat, besteht die Gefahr von Blutungen und Erweichungsherden im Zentralnervensystem. Diese besonders im Hirnstamm lokalisierten Schädigungen führen häufig zu der Entwicklung eines Parkinsonismus. In seltenen Fällen bildet sich eine Demyelinisierung des Großhirnmarks in wenigen Tagen oder Wochen aus, die mit einer Psychose und einem organischen Syndrom einhergeht. Eine gewisse Besserung der klinischen Symptome ist möglich.

Obgleich sich die wesentlichen Symptome der akuten Vergiftung allein durch Sauerstoffmangel erklären lassen, sprechen einige experimentelle Befunde dafür, daß noch zusätzliche Wirkungen auftreten können. So zeigten sich nach wiederholter Kohlenmonoxideinatmung Veränderungen der Schilddrüse, die durch entsprechenden Sauerstoffmangel nicht zu erzielen waren. Wenn sich derartige Befunde bestätigen lassen, so müßte man auch mit nachteiligen Wirkungen einer chronischen Exposition selbst bei niedrigen Konzentrationen rechnen. Praktisch könnte dies zum Beispiel bei Rauchern von Bedeutung sein, bei denen Carboxyhämoglobinkonzentrationen von 3 bis 10% gefunden werden.

Therapie der akuten Kohlenmonoxidvergiftung. Wegen der Gefahr der Spätschäden muß möglichst schnell gehandelt werden. Je höher der Sauerstoffdruck in der Atemluft und je stärker die Ventilation, um so schneller wird das Kohlenmonoxid vom Hämoglobin verdrängt. Es ist auf alle Fälle dafür zu sorgen, daß der Vergiftete sehr gut atmet, daher ist meistens die künstliche Beatmung mit Sauerstoff die wichtigste therapeutische Maßnahme. Bei leichteren Vergiftungsfällen, bei denen das Atemzentrum noch gut reagiert, kann die stimulierende Wirkung von Kohlendioxid (5 bis 7%) kurzfristig ausgenutzt werden. Zentral angreifende Analeptika, wie Pentetrazol¹ oder Nikethamid², sind gefährlich,

weil sie eine bestehende Krampfbereitschaft erhöhen können. Zur Bekämpfung des Hirnödems ist die Zufuhr von hypertonen Lösungen wirksam (s. Osmotherapie, S. 78).

Blausäure

Blausäure (Cyanwasserstoff, HCN) ist eine farblose, bei ca. 26°C siedende und bei Zimmertemperatur flüchtige Flüssigkeit. Sie kann bei Einatmung schon in einer Dosis von 50 bis 60 mg in kürzester Zeit zum Tode führen. Die orale Zufuhr entsprechender Mengen von Cyaniden, zum Beispiel Kaliumcyanid, hat denselben Effekt. Dabei wird Cyanwasserstoff, besonders durch die Salzsäure des Magens, freigesetzt. Die Vergiftung tritt infolgedessen nicht ganz so schnell ein wie nach Einatmung von Blausäure. Die Giftwirkung beruht auf der Ausschaltung eisenhaltiger Fermente, insbesondere der Cytochromoxydasen. Dadurch wird schlagartig die Sauerstoffverwertung in den Zellen unterbrochen. Infolgedessen zeigt das venöse Blut die hellrote Farbe des Oxyhämoglobins.

Vergiftungen können in Galvanisierbetrieben, bei Schädlingsbekämpfung, in Laboratorien und durch Einatmen als Selbstmordgift vorkommen. Die in bitteren Mandeln und Kernen von Steinfrüchten vorkommenden Mengen von Blausäure sind im täglichen Leben unschädlich. Immerhin enthalten etwa 80 bittere Mandeln die tödliche Dosis von ca. 60 mg, für Kleinkinder (die „bitter“ zum Teil noch nicht schmecken können) sind schon 6–10 Mandeln tödlich.

Die Vergiftungssymptome sind durch die Erstickung erzeugt: Kopfschmerzen, Angstgefühl, Herzklopfen, Hyperpnoe, Mydriasis, dann Verminderung des Atemvolumens, Bewußtlosigkeit, Krämpfe, Atemstillstand, bei großen Dosen auch apoplektiformer Verlauf. Die anfängliche Hyperpnoe ist durch eine Erregung der Chemorezeptoren des Glomus caroticum bedingt. Meistens ist nach kurzer Zeit die Entscheidung gefallen, ob der Patient überlebt. Mitunter kann aber, auch wenn die akuten Erscheinungen überstanden sind, der Tod noch nach einigen Tagen eintreten. Dann sind infolge der vorübergehenden Gewebsanoxie Blutungen und Erweichungen im Zentralnervensystem eingetreten.

Die Therapie der Vergiftung geht davon aus, das blockierte dreiwertige Eisen durch das Angebot einer großen Menge von Ferriverbindungen oder anderen leicht mit CN reagierenden Schwermetallen aus der Blausäurebindung zu befreien. Die schnellste und einfachste Methode, um dreiwertiges Eisen im Organismus verfügbar zu machen, besteht darin, einen Teil des Hämoglobins (zweiwertiges Eisen) durch Zufuhr von Natriumnitrit in Methämoglobin (dreiwertiges Eisen) zu überführen. Es entsteht dann Cyanmethämoglobin bei gleichzeitiger Freigabe der eisenhaltigen Fermente der

¹ Cardiazol®

² Coramin® = Nikotinsäure-diäthylamid

Atmungskette. Dann kann versucht werden, durch Zufuhr von Natriumthiosulfat aus Cyanid das ungiftige Rhodanid zu bilden. Wirksamer ist das Angebot von Cobaltverbindungen, besonders dann, wenn sie in einer Form vorliegen, die das Eindringen in die Zellen ermöglicht. Hierfür bietet sich die „physiologische“ Cobaltverbindung Hydroxocobalamin (Vitamin B_{12a})¹ an, das wohl das beste Antidot darstellt, aber in den benötigten Grammdosen kaum zur Verfügung steht. Cyanocobalamin ist natürlich als Gegengift unwirksam, da das Cobalt bereits mit —CN abgesättigt ist. Auch Co-EDTA scheint sich zu bewähren (EDTA s. S. 275).

Bei Cyanose der Patienten ist künstliche Beatmung möglichst mit Sauerstoff indiziert, da Cyanwasserstoff eventuell eine zusätzliche Lähmung des Atemzentrums verursacht, auch eine Herzmassage ist eventuell durchzuführen. Eine Therapie hat Aussicht auf Erfolg, wenn sie sofort durchgeführt werden kann. Nach oraler Aufnahme von Cyanid könnte eine sofortige Magenspülung und Eingabe von 300 ml einer 2promilligen Kaliumpermanganatlösung zur Oxidation des Cyanwasserstoffs noch erfolgreich sein.

Schwefelwasserstoff

Dieses Gas, das mit Schwermetallen unlösliche Sulfide bildet, führt nach Einatmung zu ähnlichen Symptomen wie Blausäure; denn seine hohe Affinität zum Eisen bewirkt wie bei Blausäure eine Ausschaltung der Cytochromoxydasen. Kreislauf und Atmung werden darüber hinaus schnell zusätzlich geschädigt. Therapeutisch ist in diesem Falle die Erzeugung von Methämoglobin nicht wirksam, so daß nur symptomatisches Vorgehen übrigbleibt.

Reizgase

Es ist leicht verständlich, daß eine Reihe von Stoffen mit lokal reizender bzw. ätzender Wirkung wie zum Beispiel Chlorwasserstoffsäure (HCl), nicht nur bei Aufbringen auf die Haut, sondern erst recht bei Einatmung der Dämpfe an den Atemwegen heftige Reizungen bzw. Verätzungen auslösen kann. In allen diesen Fällen handelt es sich um chemische Reaktionen mit dem Eiweiß der Zellen, die zu groben Veränderungen führen. Bei niedrigeren Dampfkonzentrationen beschränkt sich die Wirkung nur auf die Schleimhäute des Auges, der Nase und der Atemwege. Es kommt zu Konjunktivitis, eventuell Keratitis, Rhinitis, Pharyngitis, Laryngitis, Bronchitis und mitunter zu Bronchopneumonie oder zu Lungenödem. Einatmung höherer Konzentrationen hat einen Glottiskrampf oder ein Glottisödem zur Folge. Reflektorisch wird die Atmung zunächst eine Zeitlang unterbrochen, kommt dann aber mit zu-

nehmender Erstickung (eventuell nur vorübergehend) wieder in Gang.

Wie Chlorwasserstoff sind auch die folgenden Verbindungen als Reizgase wirksam: Chlor, Fluorwasserstoff, eine Reihe von halogenhaltigen Verbindungen, wie zum Beispiel Bromaceton, Chloraceton, Jodaceton, und Arsinverbindungen, wie zum Beispiel Diphenylarsinchlorid. Die beiden letztgenannten Gruppen werden auch als Tränengase bezeichnet, weil sie schon in sehr hoher Verdünnung heftige Augenschmerzen und Tränenfluß erzeugen.

Im Gegensatz zu den zuletzt genannten Substanzen haben Nitrosegase nicht nur eine momentane Reizwirkung, sondern sie führen auch nach einer Latenzzeit zu Lungenödem. Dieses „Gas“ besteht aus einem Gemisch wechselnder Mengen von Stickoxid, Stickstoffdioxid, salpetriger Säure etc. Es ist in rauchender Salpetersäure vorhanden und entsteht bei Verbrennen von Celluloid, bei Explosionen, beim autogenen Schweißen etc. Die Gefährdung durch Nitrosegase ist in geschlossenen Räumen besonders groß. Außer zentralen narkotischen Wirkungen, die auf den Gehalt an Stickoxid zu beziehen sind, kommt es zu lokalen Reizwirkungen auf die Atemwege, die denen der obengenannten Reizgase entsprechen. Nach einem symptomlosen Intervall von vielen Stunden entwickelt sich dann häufig ein Lungenödem. Außerdem entsteht infolge des Gehaltes an salpetriger Säure auch hier Methämoglobin, wie nach Zufuhr von Nitriten.

Phosgen hat, in tödlichen Konzentrationen eingeatmet, primär keine Reizwirkung. Erst nach einer Latenz von einigen Stunden entwickelt sich auch hier ein Lungenödem. Phosgen entsteht in Gegenwart offener Flammen aus Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff, der in Feuerlöschapparaten enthalten sein kann.

Ozon erzeugt Reizerscheinungen in den Atemwegen, Bronchitis, Dyspnoe, aber auch heftige Kopfschmerzen, Schwindel und Fieber. Es kann sich ein Lungenödem entwickeln. Starke retrosternale Schmerzen können in Verbindung mit den übrigen Erscheinungen eine Pneumonie oder einen Myokardinfarkt vortäuschen.

Ammoniakdämpfe können nach Einatmung ähnliche Symptome verursachen wie Säuredämpfe. Die Gefahr wird hier dadurch vergrößert, daß Ammoniak wegen seiner Lipoidlöslichkeit besonders gut in die Gewebe eindringen kann.

Methämoglobinbildende Gifte

Unter der Einwirkung einiger Gifte bzw. Pharmaka wird das zweiwertige Eisen des Hämoglobins in dreiwertiges umgewandelt. Das entstandene Methämoglobin (Hämiglobin, Ferri-Hä-

¹ Aquo-Cytobion®

moglobin) ist nicht mehr in der Lage, Sauerstoff leicht reversibel zu binden. Infolgedessen kommt es bei Umwandlung eines höheren Anteils des Blutfarbstoffs zu Erstickungserscheinungen. Menschen mit methämoglobinhaltigem Blut sehen zyanotisch aus. Methämoglobin hat in vitro eine braune Farbe und spektroskopisch einen Absorptionsstreifen im Rot. Nach Entfernung des schädigenden Agens wird Methämoglobin unter Einwirkung der Methämoglobin-reduzierenden Enzyme (Diaphorase und Reduktase) wieder in Hämoglobin zurückverwandelt. Dieser Prozeß nimmt in vivo jedoch einige Stunden oder Tage in Anspruch. Die Anwesenheit kleiner Mengen von Methämoglobin im Blut ist meistens unbedenklich.

Neben einer Reihe von Arzneimitteln („Nitrite“, Ethoform, Primaquin usw.) kommen praktisch als Methämoglobinbildner besonders Nitrit, Anilinderivate und Nitrobenzol in Frage. Nitrit wird Fleischwaren als Farbkonservierungsmittel zugesetzt. Anilin und Nitrobenzol werden im Körper zu Nitrosobenzol, dem eigentlichen Methämoglobinbildner, „gegiftet“. Säuglinge sind wegen Mangels an Methämoglobin-reduzierenden Enzymen besonders empfindlich gegen diese Gruppe von Blutgiften.

Therapie. Nur wenn ein beträchtlicher Anteil des Hämoglobin umgewandelt ist, besteht eine akute Lebensgefahr. Dann muß eine Austauschtransfusion durchgeführt werden, keinesfalls aber darf allein ein Aderlaß veranlaßt werden, da die Menge an funktionstüchtigem Hämoglobin noch weiter vermindert würde. Sonst läßt sich die Reduktion von Methämoglobin durch Zufuhr von Methylenblau beschleunigen. Dosen von 1 bis 2 mg/kg werden, wenn nötig, im Abstand von 10 Minuten mehrmals wiederholt intravenös injiziert. Methylenblau ist bei toxischer Methämoglobinbildung wirksamer als die bei idiopathischer Methämoglobinbildung wirksame Ascorbinsäure. Diese wird in Tagesdosen von 1 g und mehr per os oder intravenös als Natriumsalz zugeführt.

Schwermetalle

Während Schwermetalle früher in der Medizin häufig verwendet wurden, hat ihre therapeutische Bedeutung mit einigen Ausnahmen (Eisen) wesentlich nachgelassen. In vielen Fällen spielen

sie jedoch eine Rolle als Gifte, die charakteristische Schädigungen des Organismus verursachen. Bedeutsam für die toxische Wirkung ist die Neigung der Metalle zur Komplexbildung mit Eiweißkörpern, bei denen sie wiederum besonders mit den Sulfhydrylgruppen reagieren. So können Metallverbindungen schon in niedrigen Konzentrationen Fermente hemmen.

Die *resorptiven Giftwirkungen* der Schwermetalle sind vor allem an den Kapillaren zu beobachten. Die eintretende Kapillarlähmung führt zu einer Schädigung des *Magen-Darm-Kanals* (Koliken und Durchfälle). Gleichzeitig kann eine *Stomatitis* auftreten, im Falle von Quecksilber, Blei und Wismut eventuell mit einem *Saum im Zahnfleischrand*, der aus dem entsprechenden Metallsulfid gebildet wird. Auch *Leber* und *Niere* können eventuell schwer geschädigt werden. Dabei ist die hohe Konzentrierung in diesen Organen ebenso wie auch im Darm von Bedeutung. Quecksilber, Wismut und Uran werden besonders in der Niere, Arsen besonders in der Leber und Blei in den Knochen angereichert. Bemerkenswert ist die Neigung der Metalle, sich in Gewebs-„Depots“ abzulagern, so daß sie auch nach Unterbrechung der Zufuhr von dort noch viele Monate abgegeben werden.

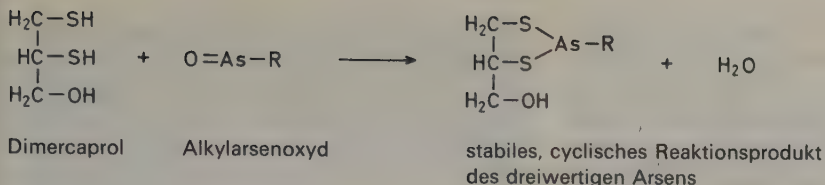
Antidote bei Metallvergiftungen

Während bei den meisten Vergiftungen eine chemische Entgiftung allenfalls noch im Magen-Darm-Kanal möglich, aber nach der Resorption nur eine symptomatische Therapie durchführbar ist, stehen bei Metallvergiftungen wirkliche spezifisch wirksame Antidote zur Verfügung. Die erste Substanz dieser Art war *Dimercaprol*¹ (2,3-Dimercaptopropanol).

Dimercaprol wird auch BAL = British Anti Lewisit genannt, weil es ursprünglich in Großbritannien während des zweiten Weltkrieges als Antidot gegen den blasen-erzeugenden Kampfstoff Lewisit entwickelt wurde, bei dem es sich um eine organische Arsenverbindung handelt.

Die entgiftende Wirkung von Dimercaprol ist der des Cystein oder anderer Monothiole überlegen, weil mit dem Metall eine stabile Ring-

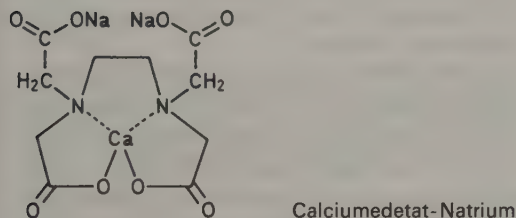
¹ Sulfactin®



struktur gebildet wird. Auf diese Weise ist die Substanz imstande, die giftigen Metallverbindungen von ihrer Reaktion mit wichtigen Fermenten fernzuhalten. Außerdem wird das Metall in Form des Dimercaprolkomplexes vermehrt ausgeschieden.

Dimercaprol ist bei folgenden Vergiftungen wirksam: Arsen, Quecksilber, Gold, Chrom und auch bei Wismut und Antimon. Es ist unwirksam oder schädlich bei Vergiftungen mit Blei, Thallium, Silber, Selen, Eisen.

Dimercaprol wird im Körper schnell zerstört. Die bei Leberschädigung beobachtete erhöhte Toxizität spricht für einen Abbau in der Leber. Die Nebenwirkungen sind bei therapeutischen Dosen meist gering. Blutdruckanstieg, Schwächegefühl, Parästhesien, Oppressionsgefühl, Nausea und Erbrechen können vorkommen.



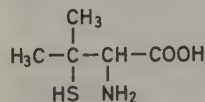
Calciumedetate-Natrium¹ ist ein komplexes Calcium-Dinatrium-Salz der Äthylendiamintetraessigsäure (EDTA).

EDTA bildet mit einigen Metallen Chelate. Dadurch verlieren diese ihre Kationeneigenschaften. Da die Stabilität der Chelate mit verschiedenen Kationen wechselt, kann ein Metall ein anderes verdrängen, wenn es ein stabileres Chelat bilden kann, das heißt eine größere Affinität zum Komplexbildner besitzt. Calciumedetate-Natrium eignet sich gut zur Therapie der Bleivergiftung.

Von der Substanz wird nicht mehr als 0,5 g in ca. 200 ml physiologischer Salzlösung in 2 Stunden intravenös infundiert. Wiederholung ist eventuell in Abständen von 8 bis 12 Stunden 5 Tage lang nötig. Nach Tagesdosen von 2 g und mehr sind Todesfälle durch Anurie infolge Nekrose der Tubuluszellen vorgekommen. Diese Therapie ist bei schon bestehender Nierenschädigung kontraindiziert.

Desferrioxamin¹ ist eine aus verschiedenen Aktinomyzeten gewonnene schwache Base mit dem Mol-Gewicht 561, bestehend aus 1 Mol. Essigsäure, 2 Mol. Bernsteinsäure und 3 Mol. 1-Amino-5-hydroxyaminopentan, deren alternierende Anordnung zu drei Hydroxamsäuregruppen führt, die Eisen binden können. Tagesdosen von 800 mg intravenös, wenn nötig, monatelang zugeführt, erhöhen die Eisenausscheidung unter normalen Bedingungen und vor allem aber bei der idiopathischen Hämochromatose, weniger bei der sekundären Form. Gleichzeitige orale Gaben vermindern die enterale Eisenresorption. Es ist zur Therapie einer akuten Eisenvergiftung geeignet.

D-Penicillamin² ist ein Chelatbildner. Es bildet mit Kupfer einen Komplex, führt bei Dauerzufuhr zu einer erhöhten Ausscheidung von Kupfer bei Morbus Wilson. Es hat eine Reihe von ernststen Nebenwirkungen (u. a. Agranulozytose, Nierenschädigung), von denen manche an einen Vitamin-B₆-Mangel erinnern, die aber vor allem auf den Verlust essentieller Spurenelemente zu beziehen ist. Chronische Geschmacksstörungen kommen vor.



D-Penicillamin
D-β, β-Dimethylcystein

Die speziellen Vergiftungen

Blei

Es gibt zahlreiche Gelegenheiten, im gewerblichen Leben kleine Mengen von Blei aufzunehmen. Da bereits eine tägliche Zufuhr von 1 mg

¹ Calcium Hausmann®, Calcium-Dinatrium-Versenat®

¹ Desferal® ² Metalcaptase®, Trolovol®

per os nach einiger Zeit Vergiftungserscheinungen auslösen kann, ist bei exponierten Personen besondere Vorsicht geboten. Weil einige wichtige Anstreichfarben (Mennige, Bleiweiß, Chromgelb) Blei enthalten, sind Maler und Lackierer besonders gefährdet, ferner auch Schriftsetzer, Akkumulatorenarbeiter, Hüttenarbeiter etc. Das als Antiklopfmittel den Motorentreibstoffen zugesetzte Tetraäthylblei wird auf Grund seiner guten Lipoidlöslichkeit auch perkutan aufgenommen und erzeugt vorwiegend narkotische und Erregungssymptome; allerdings stehen bei Aufnahme von Bleibenzin die Schädigungen durch das Benzin selbst im Vordergrund. Das nach der Verbrennung im Bereich der Motoren vorhandene Blei kann bei exponierten Arbeitern zu den für anorganisches Blei typischen Vergiftungssymptomen führen. Die durch diese Verbrennungsrückstände laufend zunehmende Anreicherung von Blei in den Großstädten und an den Rändern viel befahrener Straßen nimmt bedrohliche Formen an. – Blei wird entweder durch Einatmen von bleihaltigem Staub oder durch Mund und Magen-Darm-Kanal aufgenommen. Auch von Wundflächen und sogar von der Haut aus ist eine Resorption möglich. Die Verwendung von Bleisalzen in adstringierenden Lösungen oder Salben ist nicht zu empfehlen.

Der Blutspiegel beträgt bei gesunden Menschen 0,2 bis 0,6 mg/l. Wenn die Werte über 0,7–1 mg/l ansteigen, ist mit Symptomen einer Bleivergiftung zu rechnen. Normalerweise wird das aufgenommene Blei in einer Menge von täglich 0,25 mg vorwiegend durch die Faeces, zum kleineren Teil durch den Harn ausgeschieden. Bei einer Bleivergiftung steigt die im Harn gefundene Menge von täglich 0,05 bis 0,1 mg auf mindestens den 10fachen Wert an.

Blei wird im Körper überall dort abgelagert, wo sich Calcium befindet. So werden über 90% des gesamten im Körper retinierten Bleis in den Knochen deponiert. Die Abgabe aus diesen Depots kann sich über Wochen und Monate hinziehen.

Symptome der Bleivergiftung. Die akute Vergiftung ist selten. Sie kommt nach massiver Aufnahme von Bleiverbindungen zustande. Dabei sind gastrointestinale Symptome, eine schnell eintretende Anämie, toxische Schäden der Leber und Nieren sowie des Zentralnervensystems zu beobachten. Metrorrhagien und Abort kommen erst bei schweren Vergiftungen vor. Die chronische

Vergiftung zeigt im Anfang häufig nur wenig charakteristische Symptome, wie Müdigkeit, Kopfschmerzen, Appetitlosigkeit, Obstipation, Blässe der Haut. Diese als „Bleikolorit“ bezeichnete blasse, graugelbliche Hautfarbe kommt durch das gleichzeitige Auftreten einer subikterischen Verfärbung, einer Anämie, einer Porphyrinämie und eines Spasmus der Hautgefäße zustande. Ein wichtiges Symptom bei den meisten Fällen ist die basophile Punktierung von mehr als 1 Promille der Erythrozyten, die aber auch bei anderen Erkrankungen vorkommen und bei chronischen Bleivergiftungen fehlen kann. Die Störung der Blutbildung zeigt sich nicht nur an der Anämie, sondern auch in einer Hemmung von Enzymen der Porphyrinsynthese. Im Harn von Bleivergifteten finden sich deshalb größere Mengen von Koproporphyrin III und von δ -Amino-laevulinsäure. In den Erythrozyten ist der Gehalt an freiem Protoporphyrin erhöht. Für die Diagnostik ist neben der Bestimmung der δ -Amino-laevulinsäure im Harn der quantitative Nachweis der δ -Amino-laevulinsäure-Dehydrogenase-Aktivität in den Erythrozyten besonders wichtig. Auf das Auftreten eines Bleisaumes ist zu achten. Es handelt sich um eine dunkle Verfärbung des Zahnfleischrandes infolge örtlicher Einlagerung von Bleisulfid. Quecksilber und Wismut können gleichfalls einen Saum erzeugen.

Spastische Obstipation kommt häufiger vor. Darüber hinaus treten oft plötzlich heftigste, schmerzhafte Spasmen des Dünndarmes auf: Bleikolik. Der Anfall dauert eventuell mehrere Stunden und kann von Erbrechen begleitet sein. Dabei ist der Blutdruck durch Gefäßspasmen erhöht, die Pulsfrequenz verlangsamt. Bei chronischer Bleivergiftung kann sich infolge einer Schädigung kleiner Nierengefäße, besonders der Glomerulus-Kapillaren, eine Schrumpfniere entwickeln. Auch sonst kommen vasale Spasmen vor, die vor allem plötzlich das Gebiet der Gehirngefäße befallen können. Es kommt zu gesteigerter Erregbarkeit, Verwirrtheit, eventuell Halluzinationen, Krämpfen, Koma und mitunter Exitus in 1 bis 2 Tagen. Das Krankheitsbild wird als Bleienzephalopathie (Encephalopathia saturnina) bezeichnet. Bei Überstehen des Anfalls oder auch ohne diesen kann sich als Folge des Spasmus der Netzhautarterie eine Optikusatrophie zeigen. Die bei chronischer Bleivergiftung auftretenden Lähmungen betreffen vorwiegend die Extensoren der

am meisten beanspruchten Muskeln, vor allem im Radialis- bzw. Peroneusgebiet. Der Lähmung liegen degenerative Veränderungen in den Vorderhornzellen und eine Neuritis der peripheren Nerven zugrunde. Über Chromosomenaberrationen ist berichtet worden.

Therapie der Bleivergiftung. Frühere Versuche, Blei durch Säuerung des Organismus oder Vitamin D aus den Depots zu entfernen, hatten nicht die erwartete günstige Wirkung, weil eine plötzliche Überschwemmung des Körpers mit Blei zu einer Kolik führen kann. Weitaus wirksamer ist die Infusion von Calcium-edetat-Natrium (Calcium-Natrium EDTA¹), das mit Blei ein Chelat bildet und es auf diese Weise entionisiert. Dadurch wird die Ausscheidung von Blei in biologisch inaktiver Form beschleunigt.

Bei leichten Fällen und zur Prophylaxe kann auch Natriumcitrat verwendet werden, das einen löslichen Komplex mit Blei bildet und es ebenfalls entionisiert, so daß die Giftwirkung vermindert wird. Die Bleiausscheidung wird nicht beschleunigt. Dimercaprol ist für die Therapie der Bleivergiftung nicht geeignet, weil die Konzentration an biologisch aktivem Blei im Blut so stark ansteigt, daß der Zustand akut verschlechtert wird.

Thallium

Einige zur Rattenvertilgung gebräuchliche Präparate enthalten Thalliumverbindungen². Weniger als 1 g Thalliumsulfat per os kann beim Menschen durch kardiale Schädigung schon tödlich sein. Es kommt nach der Aufnahme zunächst zu Übelkeit und Erbrechen. Die später auftretenden Symptome gleichen zum Teil denen bei Bleivergiftung, wie zum Beispiel Polyneuritis, Nierenschädigung, hartnäckige Obstipation und basophile Tüpfelung der Erythrozyten. Charakteristisch ist der vollständige Ausfall aller Haare. Ferner kommen hormonale und psychische Störungen vor und als Spätschädigung ein eventuell irreparables Korsakow-Syndrom. Therapeutisch kann kurze Zeit nach der Aufnahme von Thallium Kohle und Natriumsulfat und bei eingetretener Vergiftung eine Therapie mit Berliner Blau oder Na-diäthylthiocarbamat versucht werden. Dimercaprol und Ca-EDTA sind unwirksam.

¹ Calcium-Hausmann®, Calcium-Dinatrium-Versenat®

² Zum Beispiel Zeliokörner®, Zeliopaste® mit Thalliumsulfat

Quecksilber

Quecksilber und seine Verbindungen spielten früher in der Medizin eine große Rolle. Es sei nur an die Behandlung der Lues durch Quecksilberschmierkuren oder an die Desinfektion mit Sublimat (Hydrargyrum bichloratum, HgCl₂) erinnert. Es kommen gewerbliche Vergiftungen mit Quecksilber vor, teilweise durch Aufnahme in Dampfform. Quecksilber besitzt einen hohen Dampfdruck, das bedeutet u. a., daß eine kleine Menge metallisches Hg in der Lage ist, sich mit der Atmosphäre eines größeren Raumes ins Gleichgewicht zu setzen. Gefährdet sind alle Menschen, die in Räumen arbeiten, in denen sich metallisches Quecksilber unverschlossen befindet, zum Beispiel in chemischen und physikalischen Laboratorien, bei der Barometer- und Thermometerherstellung

Die akute Vergiftung kommt meistens durch Sublimat zustande. Die Substanz wirkt stark ätzend. Dadurch wird nach oraler Aufnahme ein heftiges Erbrechen ausgelöst. Quecksilbersalze rufen eine Kolliquationsnekrose hervor und werden daher gut resorbiert. Nach Resorption des Giftes kommt es nach einer vorübergehenden Polyurie zu einer Oligurie bzw. Anurie infolge einer Nierentubuli-Nekrose. Der Tod tritt dann meist in einer Woche ein. Im Harn finden sich reichlich Eiweiß, Erythrozyten und Zylinder. Außerdem entwickelt sich im Laufe von Stunden oder Tagen eine Colitis mucomembranacea mit heftigen blutigen Durchfällen. Diese Schädigung kann gleichfalls, besonders in Fällen mit geringerer Beeinträchtigung der Nierenfunktion, zum Tode führen. Bei Überleben der Anurie folgt zunächst wieder ein Stadium der Polyurie.

Bei der subakuten Vergiftung kommen auch Veränderungen in der Mundhöhle vor. Neben einer erhöhten Salivation findet sich eine „Stomatitis mercurialis“ mit entzündlichen und ulzerativen Veränderungen der Schleimhaut, besonders am Zahnfleischrand. Dort erscheint bei längerem Verlauf ein durch Einlagerung im Zahnfleischrand erzeugter dunkler Saum von Mercurisulfid. Auch hier können Schädigungen des Darmes und der Nieren in ähnlicher Weise wie bei der akuten Vergiftung zustande kommen.

Bei der chronischen Vergiftung ist zwar gleichfalls eine Stomatitis zu beobachten, aber die wesentlichen Symptome sind auf eine Schädigung des Gehirns zu beziehen. Besonders dann, wenn das Quecksilber in Dampfform aufgenommen wird.

Der Hg-Dampf wird pulmonal resorbiert und im Blut nur z. T. zu Hg^{++} oxidiert. Das metallische, im Blut vorhandene Quecksilber durchdringt die Blut-Hirn-Schranke und wird im Hirngewebe zu Hg^{++} umgewandelt, die dort gebunden werden, so daß eine Akkumulation im Gehirn auftritt. Die Kranken zeigen nervöse Unruhe, Reizbarkeit (Erethismus mercurialis), Konzentrationsunfähigkeit, Schlaflosigkeit, ferner auch einen Intentionstremor (Tremor mercurialis). Bei weiterem Fortschreiten der Vergiftung werden die Patienten kachektisch. Eine besonders starke Anreicherung im Zentralnervensystem findet sich auch nach oraler Zufuhr der gut lipidlöslichen alkylierten Quecksilberverbindungen (wie Äthyl- und Methylquecksilber). Diese Verbindungen kommen in den Abwässern von Fabriken vor, entstehen aber auch aus anorganischen Quecksilbersalzen in der Natur durch Mikroorganismen im Bodenschlamm von Flüssen und Meeren und werden in Fischen angereichert. Das recht stabile Alkylquecksilber erzeugt vorwiegend schwerste neurologische Erkrankungen (Seh- und Hörschäden, Ataxien), emotionale Veränderungen und evtl. Psychosen (Minamata-Krankheit in Japan). Die Wirkung hält wegen der sehr langsamen Elimination lange an.

Bei einigen Menschen kann schon der kurze Aufenthalt in einem Raum, in dem sich nur kleine Mengen von

Quecksilber etwa in Spalten des Fußbodens befinden, zu heftigen Schwellungen der Schleimhäute der Nase und Atemwege führen. Dabei handelt es sich *nicht* um eine toxische Quecksilberwirkung, sondern um eine allergische Reaktion. Bei derartiger Überempfindlichkeit, aber nur bei dieser, können Amalgamfüllungen in den Zähnen unangenehme Reaktionen auslösen. Auch allergische Hautreaktionen kommen vor.

Therapie der Vergiftung. Die *akute Vergiftung* erfordert schnelles Handeln. Dabei wird versucht, möglichst viel Gift durch Magenspülung zu entfernen. Bei stärkerer Verätzung ist die Spülung eventuell gefährlich. In jedem Falle sind zur Adsorption des Giftes reichliche Mengen (40 bis 60 g) Carbo medicinalis indiziert. Zur Entgiftung des resorbierten Quecksilbers ist Dimercaprol¹ sehr gut wirksam und bei rechtzeitiger Zufuhr fast immer lebensrettend. Die Dosis ist anfangs 3 mg/kg 4stündlich intraglutäal, später 6 bzw. 12stündlich, etwa 10 Tage lang. Da Dimercaprol als ölige Lösung nur intramuskulär gegeben werden kann und die Wirkung deshalb nicht sofort einsetzt, ist es bei hochakuten Vergiftungen zweckmäßig, die Therapie gleichzeitig mit intravenöser Gabe der SH-Gruppen-haltigen Aminosäure Cystein zu beginnen. Wie die Abb. 75 an einem Modellfall demonstriert, kann eine Vergiftung des Herzens durch Mersalyl, ein früher ver-

¹ BAL, Sulfactin®

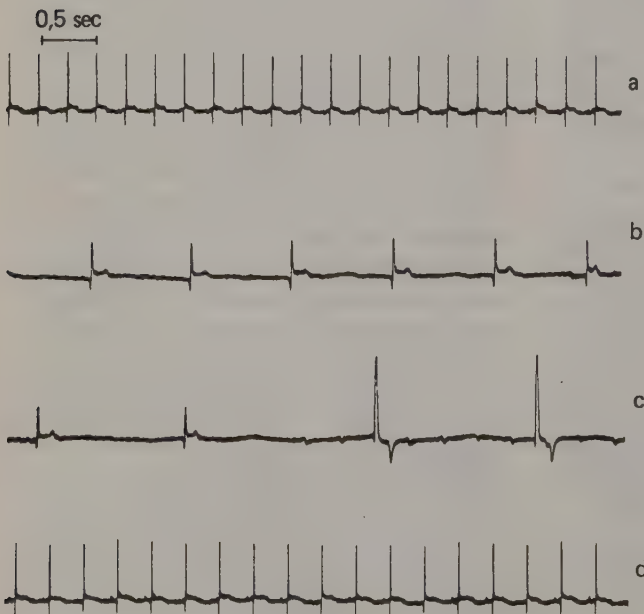


Abb. 75. EKG von einem narkotisierten Meerschweinchen. Intravenöse Infusion einer organischen Quecksilberverbindung (Mersalyl, in 7 Minuten 42 mg/kg). Anschließend Injektion von Cystein (53 mg/kg). a = EKG vor Beginn der Mersalylinfusion, b = nach der Infusion, c = Beginn der Cysteininjektion, d = unmittelbar nach Cysteingabe. Beachte die völlige Aufhebung der Quecksilbervergiftung.

wendetes Hg-haltiges Diuretikum, sofort gebessert werden. Methicillin, ein halbsynthetisches Penicillinderivat, scheint ebenfalls als komplexbildendes Antidot geeignet. Bei subakuter und chronischer Vergiftung mit anorganischen Quecksilberverbindungen läßt sich durch Dimercaprol zwar die Ausscheidung des Metalls erhöhen, aber die klinischen Symptome bessern sich kaum. Dagegen ist eine Behandlung chronischer Vergiftungen mit N-Acetyl-D,L-Penicillamin (nicht Penicillamin!) gut wirksam. Die notwendige Dosis liegt im Bereich von 1,0 g täglich per os in 10tägigen Perioden.

Wismut

Die Symptome der Vergiftung nach Wismut und nach Quecksilber sind sehr ähnlich. Es kommt zu Stomatitis, Kolitis, Nierenschädigungen, gelegentlich zu Ikterus und Exanthemen. Das beste Antidot ist wiederum Dimercaprol.

Gold

Vergiftungen sind auch bei einer Goldtherapie (s. S. 114) möglich. Stomatitis, Enteritis, Dermatitis (eventuell exfoliativa), Ikterus, Augenschädigungen, Agranulozytose, Panmyelophthase, Lupus erythematodes treten auf. Dimercaprol ist imstande, das im Körper vorhandene Gold zu entgiften und die Ausscheidung zu fördern. Gold kann sonst monate- und jahrelang retiniert werden.

Cadmium

Cadmium-Salze werden enteral schlecht resorbiert. Wird aber mit der Nahrung zu viel Cadmium aufgenommen, entwickelt sich eine chronische Cadmium-Vergiftung, da es extrem langsam eliminiert wird. Cadmium wird vorwiegend in der Niere und der Leber angereichert. Infolge einer Nierenfunktionsstörung treten Knochendestruktionen auf (Analog zum Fanconi-Syndrom), daneben werden u. a. eine hypochrome Anämie, eine Verminderung der γ -Globuline im Serum, eingeschränkte Leberfunktionsproben beobachtet (Itai-Itai-Krankheit in Japan). Ferner scheint ein epidemiologischer Zusammenhang zwischen einer Hypertonie-Häufung und Cadmium-Belastung zu bestehen.

Arsen

Arsenverbindungen spielten früher in der Medizin eine große Rolle (Arsenik, Arsphenamin¹ und verwandte Chemotherapeutika). Arsenik (Anhydrid der arsenigen Säure, As_2O_3) hat primär keine lokale Wirkung. Nach 1- bis 2tägigem Kontakt mit Gewebe entstehen Kapillarlähmung, Stase, Thrombose, und schließlich tritt eine auf die Kontaktstelle begrenzte Nekrose auf. Bei Abwesenheit von Kapillaren wirkt Arsenik nicht nekrotisierend, wie seine Unwirksamkeit bei Applikation in die Cornea beweist.

Auch die akuten, toxischen oder tödlichen Wirkungen von Arsenik nach oraler oder parenteraler Zufuhr beruhen auf dem kapillarlähmenden Effekt des Giftes mit folgenden Symptomen: schwere Gastroenteritis mit Erbrechen und reisswasserähnlichen Stühlen („gastrointestinale Form“), gefolgt von Bluteindickung, Störungen des Elektrolythaushaltes und Kreislaufversagen. Die „paralytische Form“ der akuten Vergiftung ist seltener und nur nach sehr großen Dosen zu beobachten. Dabei kommt es zu allgemeiner Schwäche, Bewußtlosigkeit, Koma und Tod durch Vasomotoren- und Atemlähmung.

Bei der *chronischen Vergiftung* findet sich häufig eine Hyperkeratose und mitunter auch eine Hyperpigmentierung der Haut (Melanose) und Veränderungen der Nägel. Entzündungen der Schleimhäute des Auges, der Nase, des Mundes und des Magen-Darm-Kanals und auch eine Polyneuritis kommen vor. Leber- und Knochenmarkschädigungen sind seltener. Nach einer Latenz von 15 bis 20 Jahren werden Präkanzerosen, Basaliome und Spinocellulome, Karzinome der Haut, ferner Zirrhose und Tumoren der Leber und nach Inhalation Bronchialkarzinome beobachtet. Der bei Nickelarbeitern vorkommende „Nickelkrebs“ der Nase ist gleichfalls durch Arsen ausgelöst.

Organische Arsenverbindungen fanden früher als Arsphenamin¹ bzw. Neoarsphenamin² für die Behandlung der Lues ausgiebige Verwendung. Ferner sind das gegen die afrikanische Schlafkrankheit verwendete Tryparsamid und einige gegen Amöbenenteritis wirksame Verbindungen zu nennen, wie zum Beispiel Carbarson oder Glycobiarsol³. Die Vergiftungserscheinungen nach diesen organischen Arsenverbindungen treten unter

¹ Salvarsan® ² Neosalvarsan® ³ Viasept®

dem Bilde einer Hepatitis, Dermatitis exfoliativa, Encephalitis haemorrhagica und Agranulozytose auf. Es kann ferner zu Schädigungen der Nieren, des N. opticus und zu anaphylaktoiden und allergischen Reaktionen kommen.

Die *Therapie der akuten und chronischen Vergiftung* wird in analoger Weise und mit ähnlichem Erfolg wie die der Quecksilbervergiftung mit Dimercaprol¹ durchgeführt. Die bei der akuten Vergiftung auftretenden, zum Teil schweren Störungen des Wasser- und Elektrolythaushalts und des Kreislaufs müssen symptomatisch behandelt werden. Auch die nach organischen Arsenverbindungen vorkommenden Vergiftungserscheinungen lassen sich erfolgreich durch Dimercaprol bekämpfen.

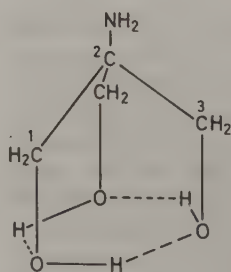
Säuren

Nach Aufnahme von Säuren per os kommt es zu lokalen Reiz- bzw. Ätzwirkungen in Mund, Rachen, Speiseröhre und Magen. Diese *Verätzungen* können akut durch Perforationen oder später durch Infektionen oder Strikturen zu sekundären Erkrankungen führen.

Nach *Resorption* von Säure aus dem Magen-Darm-Kanal oder nach endogener Entstehung von Säure im Stoffwechsel, zum Beispiel bei Diabetes mellitus oder respiratorischer Insuffizienz ist folgendes zu beobachten: Trotz Zufuhr oder Entstehung großer Säuremengen bleibt der pH-Wert des Blutes lange Zeit unverändert, weil die Pufferung ausgezeichnet ist. Sie ist zum großen Teil dem Hämoglobin und den Plasmaeiweißen zuzuschreiben. Ferner spielen die Phosphat- und Bicarbonatpuffer eine wichtige Rolle. Für die Aufrechterhaltung des pH-Wertes ist das konstante Verhältnis von Kohlendioxid zu Bicarbonat (1:18) im Blut von großer Bedeutung. Nach Zufuhr von Säure wird Kohlendioxid aus dem Bicarbonat freigesetzt, dadurch kommt es durch Erregung des Atemzentrums zu einer verstärkten Atmung, infolgedessen zu einem Abatmen des vermehrten Kohlendioxid, bis die Relation von Kohlendioxid zu Bicarbonat von etwa 1:18 wiederhergestellt ist. Dieser Vorgang ist so lange möglich, bis das Standardbicarbonat

(Alkalireserve) des Blutes erschöpft ist. Dann erst kommt es mit einer Erniedrigung des pH-Wertes zu einer Acidose, während man vorher von einer kompensierten Acidose spricht. Bei Erniedrigung des pH-Wertes ist die Atmung stark verlangsamt und vertieft (Kussmaul-Atmung), der Blutdruck fällt ab, und es entwickelt sich ein komatöser Zustand. Bei einer Säuerung des Organismus ist die Ausscheidung von primärem Natriumphosphat auf Kosten des sekundären Natriumphosphates vermehrt. Der Harn reagiert stark sauer, weil die Sekretion von H-Ionen bzw. deren Austausch gegen Natrium-Ionen im Tubulus erhöht ist. Ferner werden bei einer Acidose im distalen Nephron vermehrt Ammonium-Ionen aus Ammoniak und Protonen gebildet.

Die *Therapie der Säurevergiftung* ist bei den *lokalen Schädigungen* symptomatisch. Vor allen Dingen sind Magenspülungen wegen der Gefahr der Perforation zu vermeiden. Zur Neutralisation muß *Magnesia usta* statt Natriumbicarbonat verwendet werden, weil dieses durch Bildung von Kohlendioxid Magenrupturen verursachen könnte. Die *resorptive Vergiftung* wird durch intravenöse Infusionen von Alkali, zum Beispiel 7 bis 8% Natrium phosphoricum (Dinatriumphosphat) oder auch Natrium lacticum 1,7% behandelt. Phosphate wirken besonders günstig auf die Säureausscheidung der Niere. Seit einiger Zeit bietet auch die Zufuhr von Trispuffer (THAM)¹ eine Therapiemöglichkeit. Der Harn muß laufend auf alkalische Reaktionen geprüft werden, um Alkalisierung zu vermeiden. In wäßriger Lösung fungiert Trispuffer als schwache Base und nimmt Protonen auf. THAM eignet sich auch zur Bekämpfung von Acidosen anderer Genese, zum Beispiel bei Schock und Verbrennung.



„Tris-Puffer“ (THAM)
Tris-(hydroxymethyl)-
aminomethan
oder
2-Amino-2-hydroxy-
methyl-1,3-propandiol

¹ BAL, Sulfactin®

¹ Pehanorm®, Talatrol®, Trizma®, Tromethane®

Die Substanz ist verhältnismäßig ungiftig, wird aber langsam ausgeschieden, Kumulation ist deshalb möglich. Für die Therapie wird meistens eine 0,3molare isotone Lösung (4%) mit einem pH-Wert von 10,2 sehr langsam intravenös bis höchstens 1,5 g in 24 Stunden infundiert. Bei eventuell auftretenden Atemstörungen sind mechanische Ventilation und Sauerstoffzufuhr notwendig.

Einige Säuren besitzen neben ihren *unspezifischen Säurewirkungen spezifische Wirkungen*, die für manche Intoxikationen ausschlaggebend sind. Im folgenden sollen diese Vergiftungen kurz besprochen werden:

Kohlendioxid. Einatmung von Kohlendioxid in höheren Konzentrationen erzeugt eine Reihe von Erscheinungen, die, wie man annimmt, nicht nur auf den Säurecharakter der Substanz, sondern auch auf spezifische Wirkungen zu beziehen sind. Möglicherweise beruhen diese Unterschiede aber nur darauf, daß Kohlendioxid sehr leicht permeiert. Es kommt zu Tachypnoe, Kopfschmerzen, Schwitzen, Unruhe, Ohrensausen, Schwindel, Verwirrtheits- und Erregungszuständen. Danach können Krämpfe oder auch Apathie und tiefe Narkose folgen.

Fluorwasserstoff hat eine direkte ätzende Wirkung auf Gewebe. Nach Einatmung kommt es infolgedessen zu Schädigungen der Atemorgane wie nach anderen Reizgasen. *Fluorwasserstoff und Fluoride hemmen in großen Verdünnungen eine Reihe von wichtigen Fermenten.* Außerdem haben die Fluoride einen Einfluß auf den *Calciumstoffwechsel*, da Calciumfluorid schwer löslich ist. Bei chronischer Zufuhr von Fluoriden kommt es zu Gewichtsverlust, Brüchigkeit der Knochen, Anämien, allgemeiner Schwäche, Steifheit der Gelenke und fleckiger Verfärbung der Zähne. Da Menschen mit einer zu hohen Fluorid-Aufnahme in den Körper zwar fleckig verfärbte, aber nur selten kariöse Zähne besitzen, untersuchte man systematisch den Einfluß der Fluoridzufuhr auf die Karieshäufigkeit. Es ergab sich, daß regelmäßige Aufnahme von Trinkwasser mit 1 mg Fluor pro Liter den Kariesbefall optimal vermindert, wenn sie von der Geburt bis zum Ende der Dentition erfolgt. Die Karies kann nicht völlig verhindert, aber die Häufigkeit deutlich reduziert werden. Fluor ersetzt eine Hydroxylgruppe im Apatit der Zähne. Dieses „Fluor-Apatit“ ist besonders widerstandsfähig gegenüber Säuren. Wahrscheinlich kommt es auch bei Er-

wachsenen zu einer Remineralisation des Zahnschmelzes unter Einwirkung von fluoridhaltigem Speichel. Viele Städte sind dazu übergegangen, ihr Trinkwasser mit Fluorid zu versetzen. Eine zusätzliche Aufnahme von Fluorid ist dann allerdings nicht mehr angebracht; denn 1,5 mg Fluor pro Liter Trinkwasser kann schon zu fleckigen Zähnen führen. Wenn es sich dabei auch nur um einen kosmetischen Fehler handelt, sollte doch bei einer Kariesprophylaxe mit Fluor-Tabletten¹ der Gehalt des Trinkwassers an Fluor berücksichtigt werden. Die langfristige Zufuhr von Fluor bei Patienten mit Osteoporose führt häufig zu erhöhtem Ansatz von Knochen, dessen Qualität zweifelhaft ist.

Oxalsäure und ihre Salze haben deshalb eine spezifische Wirkung, weil sie mit Calcium unlösliche Verbindungen eingehen. So kommt es zu Symptomen des Calciummangels, der bei akuter Vergiftung mit größeren Dosen unter dem Bilde einer Tetanie und einer Herz- und Gefäßinsuffizienz sogar tödlich sein kann. Bei protrahierten, nicht letalen Vergiftungen stehen Symptome der Niereninsuffizienz im Vordergrund, welche wohl vor allem auf eine Verstopfung der Tubuluslumina durch Oxalatkristalle zurückzuführen ist. Bei der *Therapie* muß versucht werden, durch Magenspülungen mit gesättigter Lösung von Calciumhydroxid die Oxalsäure im Magen-Darm-Kanal zu binden. Dabei wird auch der Säureätzwirkung begegnet. Nach der Resorption von Oxalsäure ist parenterale Calciumzufuhr angezeigt. Die Niereninsuffizienz muß mit den üblichen Methoden verhindert bzw. bekämpft werden. Die Prognose ist bei entsprechender Therapie meistens gut.

Basen

Bei lokaler Einwirkung auf Haut und Schleimhäute wirken starke Basen in ähnlicher Weise eiweißfällend wie starke Säuren. Allerdings ist der Ätzschorf weniger fest, so daß die Base innerhalb der Kolliquationsnekrose weiter in die Tiefe eindringen kann. So sind die Schädigungen meistens schwerer als bei einer vergleichbaren Säureverätzung. Dies gilt auch für die Narbenbildung nach Verätzung durch Basen, die am Ösophagus eine größere Strikturgefahr nach sich ziehen als Säureverätzungen. Stark basisch reagierende Lösungen von Arzneimitteln können bei subkutaner und intraarterieller Injektion zu Gewebnekrosen (z. B. nach Barbi-

¹ Aflun® mit 0,25 mg Fluor in 1 Tablette, Calcipot F® mit 1 mg Fluor in 1 Tablette

turaten), bei intralumbaler Zufuhr zu schweren Nervenschädigungen führen (z. B. nach basisch reagierenden Sulfonamidlösungen). Die häufigsten Verätzungen kommen durch Aufnahme von Kalium- oder Natriumhydroxid oder durch Ammoniak vor. Bei der letztgenannten Substanz ist die Aufnahme von Dämpfen in die Lunge und die infolge der guten Lipoidlöslichkeit besonders starke Tiefenwirkung bemerkenswert.

Für die Therapie sind Magenspülungen wegen der Perforationsgefahr kontraindiziert. Reichliche Zufuhr von Wasser, möglichst mit Zusatz von schwachen Säuren (Citronensäure, Essigsäure etc.), ist die angemessene Behandlung.

Stark basisch reagierende Kaliseifen-Lösungen werden manchmal zur illegalen Abortauslösung in den Uterus injiziert. Dabei tritt oft eine plötzliche Überschwemmung des Blutes mit Kaliseife auf, die zu einer schweren Hämolyse führt. Es kommt zu einem akuten Nierenversagen infolge einer Verstopfung der Tubuluslumina durch Hämoglobin bzw. Methämoglobin. Therapeutisch sind sofortige Austauschtransfusionen bei schweren Fällen am besten wirksam. Um das Hämoglobin bei der Passage durch die Nierentubuli in Lösung zu halten, sind neben sehr reichlicher Flüssigkeitszufuhr Gaben von Natrium bicarbonicum bis zum Erreichen einer schwach alkalischen Harnreaktion notwendig. Die Wasser- und Natriumbikarbonatzufuhr ist nur vor dem Eintritt der Oligurie indiziert. Diese bzw. eine Anurie muß in der üblichen Weise behandelt werden.

Organische Lösungsmittel

Von Jahr zu Jahr werden wachsende Mengen von organischen Lösungsmitteln hergestellt und für verschiedenartige Zwecke benutzt; zum Lösen von Fetten, Farbstoffen, Lacken, Kunststoffen, Kautschuck, Klebstoffen, zur Extraktion bei der Herstellung von Chemikalien, zur chemischen Reinigung etc. Vergiftungen sind daher immer häufiger möglich. Die technischen Produkte sind meistens nicht rein, so daß die beobachteten Wirkungen nicht immer der Substanz allein zukommen, die dem technischen Produkt den Namen gegeben hat. Dabei können auch allergische Reaktionen auftreten, die auf das Haupt- oder ein Nebenprodukt zu beziehen sind.

Trotz verschiedener chemischer Konstitution haben alle organischen Lösungsmittel gerade wegen ihrer guten Löslichkeit ähnliche toxische Wirkungen. Obgleich sie meistens durch Inhalation aufgenommen werden, ist auch mit einer

Aufnahme durch die Haut zu rechnen (z. B. Tetrachlorkohlenstoff). Danach können entweder dieselben resorptiven Vergiftungen entstehen wie durch Einatmung, oder es können sich auch lokal begrenzte Gewebs-, insbesondere Nervenschäden entwickeln. Am Zentralnervensystem sind die Lösungsmittel narkotisch oder erregend wirksam, die Funktion peripherer Nerven kann geschädigt werden. An Leber, Niere und Herz sind häufig degenerative Veränderungen zu beobachten. Einige Stoffe haben noch zusätzliche schädigende Wirkungen auf den blutbildenden Apparat, erhöhen die Blutungsbereitschaft oder beeinflussen die Produktion von Hormonen. Die narkotischen Wirkungen können sich von Schwindel, Kopfschmerzen, Nausea, Erbrechen, Unsicherheit des Ganges und Beklemmungsgefühl in der Brust bis zu tiefem Koma und Atemlähmung erstrecken. Die erregenden Effekte reichen von leichter Unruhe und psychischer Erregung bis zu schweren Krampfanfällen. Narkotische und Erregungssymptome sind häufig gemischt oder wechseln miteinander ab.

Die Inhalation niedriger Konzentrationen einiger Lösungsmittel kann bei manchen Menschen eine Euphorie erzeugen. Es war schon lange bekannt, daß Narkotika (Äther und Chloroform), die im wesentlichen ähnlichen Wirkungen wie die organischen Lösungsmittel besitzen, von einigen Menschen zur Erzeugung eines rauschähnlichen Zustandes absichtlich eingeatmet werden. Dabei entstehen Krankheitsbilder, die dem chronischen Alkoholismus ähnlich sind. Auch nach Benzol, Benzin und Trichloräthylen sind euphorisierende Wirkungen beschrieben worden. In entsprechender Weise ist auch die euphorisierende Wirkung des Klebstoffschnüffeln („glue sniffing“) aufzufassen, das in wachsendem Ausmaß vorkommt. Dabei atmen Jugendliche Lösungsmitteldämpfe ein, die durch Ausdrücken einer Klebstofftube in ein Taschentuch oder einen Papierbeutel gewonnen werden. Nicht nur eine euphorische Stimmung, sondern auch Halluzinationen und Wahnideen, oder auch eventuell stundenlange Bewußtlosigkeit kommen danach vor. Die Dosis muß bei Wiederholung immer mehr gesteigert werden, es bildet sich eine echte Abhängigkeit aus. Akute Todesfälle nach Einatmung von Toluol, Benzol, Benzin, Trichloräthan und fluorierten Kohlenwasserstoffen (Treibgase aus Sprühdosen) sind nicht mehr selten. Siehe auch S. 23.

Im folgenden sollen die *Lösungsmittelgruppen* jeweils mit einigen Beispielen genannt werden, die im gewerblichen Leben viel gebraucht werden und bei denen noch mit Symptomen gerechnet werden muß, die über die obengenannten Schädigungen hinausgehen.

Kohlenwasserstoffe. Bei der chronischen *Benzin-* und *Benzolvergiftung* ist die Entstehung einer toxisch bedingten aplastischen Anämie charakteristisch. Schleimhautblutungen kommen vor.

Halogenierte Kohlenwasserstoffe. Die „klassischen“ Verbindungen dieser Gruppe (wie z. B. Chloroform, Halothan, Tetrachlorkohlenstoff, Tetrachloräthan) haben neben den Wirkungen auf das Zentralnervensystem und einer sensibilisierenden Wirkung gegenüber den Katecholaminen vor allem leberschädigende Effekte, die zu akuter gelber Leberatrophie führen können. Die Nieren sind meistens gleichfalls betroffen, so daß die Todesursache mitunter in einem Versagen der Nieren zu suchen ist. Insbesondere Tetrachlorkohlenstoff führt häufig zu Vergiftungen. Er findet nicht nur als Lösungsmittel, sondern auch in Feuerlöschern als Löschflüssigkeit Verwendung.

Alkohole. *Methanol*, das sehr viel als Lösungsmittel gebraucht wird, ist viel toxischer als alle anderen Alkohole, weil es sich im Stoffwechsel völlig anders verhält (Näheres s. S. 290). Die *höheren Alkohole* erzeugen im Vergleich zu Äthanol (s. S. 287) wesentlich mehr unangenehme Erscheinungen von seiten des Zentralnervensystems und des Magen-Darm-Kanals.

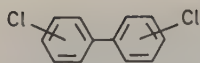
Glykole. *Äthylenglykol*, das als Frostschutzmittel weite Verbeirung findet, ist verhältnismäßig ungiftig, so daß erst nach Zufuhr größerer Mengen schwere Vergiftungen infolge von Nierenschädigungen vorgekommen sind. Diese Schädigung findet ihre Erklärung dadurch, daß Äthylenglykol durch Alkoholdehydrogenase zu Oxalsäure (s. S. 281) abgebaut wird. Therapeutisch kann daher durch die Infusion von Äthanol die Umsetzung zu Oxalsäure verlangsamt werden. *1,3-Propylenglykol*, das im Körper zu Malonsäure, einem Fermentgift umgebaut wird, ist 2- bis 3mal giftiger als 1,2-Propylenglykol, das zu Milchsäure oxidiert wird. Die Verwendung dieser Glykole zur Luftdesinfektion (s. S. 199) ist ungefährlich. *Diäthylenglykol* und andere Äther dieser Gruppe sind wesentlich giftiger. Im Jahre 1937 hatte eine Fabrik in den USA mit Hilfe von

Diäthylenglykol ein Sulfonamidelixier hergestellt. Nach der Einnahme dieses Mittels starben zahlreiche Menschen an den Folgen einer Schädigung der Nieren und des Zentralnervensystems. *Glycerin* hat lokal eine starke wasseranziehende Kraft, die zu lokalen Reizwirkungen und bei intravenöser Injektion zu Hämolyse führen kann. Sonst ist Glycerin ungiftig, zumal es im Stoffwechsel verwertet wird.

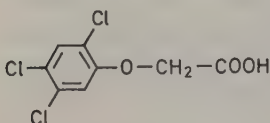
Schwefelkohlenstoff. Die akuten narkotischen Wirkungen von Schwefelkohlenstoff, CS_2 , sind denen des Chloroform ähnlich. Bei der chronischen gewerblichen Vergiftung kommt es zu vielfältigen psychischen und neurologischen Störungen, die auf degenerativen Prozessen in Gehirn, Rückenmark und peripheren Nerven beruhen. Die Aufnahme des Giftes geschieht vor allem durch die Lunge, sie kann aber auch durch die Haut erfolgen. Dann sind lokale Nervenschädigungen möglich. Bei der chronischen Vergiftung können Störungen der Merkfähigkeit oder hysterische Reaktionen, aber auch Psychosen auftreten. Außerdem sind neben Parkinsonismus oder Tabes verschiedene Neuritiden, ferner gastrointestinale Störungen, Beeinträchtigung der Funktion der Nebennieren und der Keimdrüsen zu beobachten.

Chlorierte Aromaten

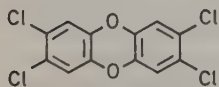
Eine Reihe von *chlorierten*, aromatischen Verbindungen wird aus der Umwelt ständig von Tier und Mensch aufgenommen. Sie sind stoffwechselstabil und sehr gut lipoidlöslich, deshalb können sie nicht ausgeschieden werden und reichern sich in Fettgewebe und Zentralnervensystem an. Zu diesen Substanzen gehören neben Chlorphenothan (S. 204) *polychlorierte Bisphenyle*, die als Weichmacher von Plastikmaterial weit verbreitet sind und beim Verbrennen der Kunststoffe auf Müllplätzen etc. in die Atmosphäre gelangen, und *Tetrachlor-dibenzo-p-dioxin*, das als Verunreinigung von Herbiziden (z. B. dem künstlichen Wuchsstoff Trichlor-phenoxyessigsäure) vorkommt und beim Verbrennen von herbizidhaltigem Pflanzenmaterial entsteht. Über chronische Vergiftungsmöglichkeiten durch chlorierte Aromaten wurde bereits beim Chlorphenothan hingewiesen. Zusätzlich ist von Tetrachlor-dibenzo-p-dioxin bekannt geworden, daß es in niedrigen Konzentrationen teratogen wirkt.



Polychlorierte Bisphenyle



Herbizid Trichlorphenoxyessigsäure



2,3,7,8,-Tetrachlor-dibenzo-p-dioxin

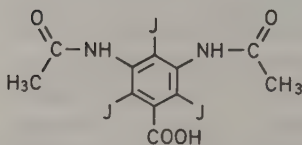
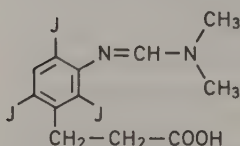
Röntgenkontrastmittel

Für die röntgenologische Darstellung des Magen-Darm-Kanals wird *Barium sulfuricum* verwendet. Vergiftungen kommen mit dieser völlig unlöslichen Verbindung nicht vor. Verwechslungen mit löslichen Bariumsalzen haben schwere Vergiftungen ergeben, da Barium-Ionen zu Spasmen der gesamten glatten Muskulatur und zu Schädigungen der Herzfunktion führen (s. S. 39).

Für die Kontrastdarstellung aller anderen Hohlräume des Körpers werden *organische Verbindungen* gebraucht, in die 2 oder 3 Jodatome eingeführt sind. Diese Substanzen werden entweder direkt in die Hohlräume (Bronchographie, Hysterosalpingographie, Darstellung von Fisteln und Nebenhöhlen, Urethrographie, retrograde Pyelographie etc.) oder in die Gefäße (Angiographie) injiziert. Zur Ausscheidungsurographie oder zur Cholezystangiographie bzw. Cholezystographie werden die Kontrastmittel intravenös bzw. oral zugeführt.

Für die Darstellung des Nierenbeckens werden vor allem jodhaltige Aminobenzoesäure-Derivate verwendet, die dort einen guten Röntgenschaten geben. Diese Verbindungen werden verhältnismäßig wenig an Plasmaproteine gebunden, so daß große Mengen in der Niere filtriert werden können. Neben dieser, bei hohen Plasmakonzentrationen wichtigen Filtration, spielt der durch aktive Sekretion von den Tubuluszellen ausgeschiedene Anteil eine verhältnismäßig geringe Rolle; aber bei niedrigen Plasmakonzentrationen wird das die Niere passierende Blut bei einer Passage von diesen

jodhaltigen Verbindungen befreit. Wenn man die Konzentration im arteriellen Blut und die im Harn ausgeschiedene Menge kennt, kann man daraus die Größe der Nierendurchblutung berechnen. Die Bindung an Plasmaproteine ist bei einigen Verbindungen so fest, daß die Schilddrüsendiagnostik noch monatelang gestört sein kann. Als Beispiele für derartige Verbindungen sollen hier nur Amidotrizoat¹ und für die orale Cholezystographie Iopodat² genannt werden.

Amidotrizoat
3,5-Bis-(acetyl-amino)-2,4,6-trijod-benzoesäureIopodat
β-(3-Dimethylamino-methylen-amino-2,4,6-trijod-phenyl)-propionsäure

Nebenwirkungen. Obgleich diese Mittel in den angewendeten Dosen nicht toxisch sind, muß doch nach intravenöser Zufuhr in 6 bis 25% der Fälle mit allergischen oder sogar anaphylaktischen Reaktionen gerechnet werden. Die Vorbehandlung mit einem Antihistaminikum senkt die Häufigkeit dieser Reaktionen. Todesfälle sind bei Erwachsenen selten, wenn alle Vorsichtsmaßnahmen getroffen werden. Bei der Angiokardiographie von Kindern mit angeborenen Herzfehlern sind letale Zwischenfälle in mehr als 0,3% beschrieben worden. Die allergischen Erscheinungen äußern sich als Urtikaria, Lid- und Glottisödem, Übelkeit, Brech-, Nies- und Hustenreiz, Asthma bronchiale, Kreislaufkollaps, Koronarinsuffizienz, Nierenversagen. Therapeutisch sind dann die auch sonst bei allergischen Reaktionen üblichen Substanzen anzuwenden, zum Beispiel Calciumsalze, Antihistaminika, Prednisolon intravenös, bei Asthma bronchiale und anaphylaktischem Schock auch Theophyllin und Adrenalin- bzw. Isoprenalin-Dauerinfusion.

¹ Diatrizoat®, Urografin® ² Biloptin®

Eine prophylaktische Prüfung durch Testdosen ist nicht zu empfehlen, da auch diese schon einen schweren Schock auslösen können. Absolut notwendig ist Bereitschaft, sofort eine wirksame Schocktherapie durchführen zu können. *Kontra-indiziert* sind diese Mittel bei allgemeiner Neigung zu allergischen Reaktionen, bei Nieren- und Leberinsuffizienz, schweren Herz-Kreislauf-Störungen, akuter Pankreatitis, Hyperthyreosen und bei Jodüberempfindlichkeit.

Tabak

Das im Tabak enthaltene Alkaloid Nicotin ist ein starkes Gift; die tödlichen Dosen beginnen bei etwa 50 mg, sie führen in kurzer Zeit zu tonisch-klonischen Krämpfen und durch Atemlähmung zum Tod. Kleinere Mengen wirken vorwiegend an den vegetativen Ganglien (Näheres s. S. 31). Gewisse zentral erregende Wirkungen sind nachweisbar.

Nur ca. 30% des Nicotins gelangt mit dem Rauch des „Hauptstromes“ der Zigarette oder Zigarre in den Mund des Rauchers. Der Hauptanteil des Nicotins geht in den „Nebenstrom“, das heißt direkt in die Luft über, so daß die Menschen in der Umgebung des Rauchers, besonders in kleinen Räumen „mitrauchen“ müssen. Bei einer Zigarette mit 1 g Tabak und 1% Nicotin gehen also ca. 30%, das heißt ca. 3 mg, in den Mund über. Beim Mundrauchen werden davon wiederum ca. 5%, bei mäßigem Inhalieren ca. 70%, bei starkem Inhalieren mit Anhalten der Luft sogar 95% resorbiert. Beim Rauchen des sauren Tabaks der Zigarette und manchen Pfeifentabaks führt der Rauch Nicotinsalze mit, die beim Mundrauchen wieder ausgeatmet werden. Diese Raucher müssen deshalb inhalieren, wenn sie genügend Nicotin aufnehmen wollen. Der Rauch des alkalischen Zigarrentabaks führt Nicotinbase mit, die von der Mundhöhle aus gut resorbiert werden kann. Zigarrenraucher brauchen deshalb nicht zu inhalieren, um eine genügend hohe Dosis Nicotin zu erhalten. Beim Rauchen einer Zigarre (in geringerem Ausmaß auch einer Zigarette) wird zunächst flüchtiges Nicotin im letzten Drittel der Zigarre niedergeschlagen und von dort aus beim Rauchen des letzten Drittels erneut in den Rauch übergeführt. Bei der Analyse der Nicotinaufnahme in der Mundhöhle ergaben sich für das erste, zweite und dritte Drittel

beträchtlich steigende Mengen von Nicotin. Es ist also vom Standpunkt der Nicotinaufnahme wichtig, wie weit die Zigarren aufgeraucht werden. Dasselbe gilt unter Berücksichtigung der anderen Größe grundsätzlich auch für Zigaretten. Auch Rhythmus und Geschwindigkeit des Rauchens spielen für die Menge der Nicotinaufnahme eine wichtige Rolle. Durch Rauchen kann die akute tödliche Nicotindosis von ca. 50 mg jedoch nicht erreicht werden. Diese Dosis könnte nur durch Rauchen von 20 bis 40 Zigaretten aufgenommen werden. Die hierfür notwendige Zeit von 90 bis 180 Minuten reicht aber für die Eliminierung des zuerst aufgenommenen Nicotins völlig aus. Etwa 10% des Nicotins werden durch die Nieren unverändert ausgeschieden, 80% vorwiegend in der Leber abgebaut.

Bei häufig wiederholter Zufuhr von Nicotin kommt es zu einer *Gewöhnung*. Die Toleranz gegen die Substanz kann im Laufe der Zeit um das 2- bis 3fache erhöht sein. Diese erhöhte Toleranz kann bei fieberhaften Erkrankungen, bei organischen Gehirnschädigungen oder schwerer Anämie verschwinden. Außer dieser langfristigen Toleranzerhöhung ist eine höchstens 2 Stunden ahaltende *Tachyphylaxie* zu beobachten. Eine Zigarette, die nach einer längeren Unterbrechung (z. B. morgens nach dem Schlaf) geraucht wird, hat deshalb einen stärkeren Effekt.

Die Beziehung des Rauchens zu Erkrankungen des Herzens und der Gefäße ist häufig untersucht worden. Während des Rauchens sind akut Veränderungen des EKG, des Tonus der Gefäße und der Bronchien zu beobachten, die durch eine Erregung des cholinergen oder adrenergen Systems erklärt werden können. Obgleich es akut zu einer Verminderung der Hautdurchblutung kommt, müssen derartige Reaktionen nicht notwendigerweise organische Erkrankungen des Herzens und der Gefäße zur Folge haben. Da die Ursachen für die Entstehung der Arteriosklerose mannigfaltig sind und die Erkrankung ohnehin häufig ist, läßt sich das Rauchen als Ursache für die Entstehung der Arteriosklerose schwer nachweisen. Immerhin erhöht Rauchen von Zigaretten (nicht von Zigarren und Pfeifen) das Risiko einer tödlichen ischämischen Herzerkrankung auf das 3fache bei mehr als 15 Zigaretten täglich und auf das 5fache nach 40 Stück. Bei starken Rauchern sind die Plasmalipide erhöht. Bei Patienten, die einen Herzinfarkt überstanden hatten, verminderte Zigaret-

tenrauchen die Herzleistung unter Umständen bis zur Herzinsuffizienz.

Das Geburtsgewicht von Kindern starker Raucherinnen liegt wesentlich niedriger als bei Nichtraucherinnen. Die perinatale Sterblichkeit ist erhöht. Körperliche und intellektuelle Leistung der Kinder war noch nach 7 und 11 Jahren retardiert.

Die *Thrombangiitis obliterans* (Buergersche Erkrankung) tritt praktisch nur bei starken Rauchern auf. Schon das Rauchen von wenigen Zigaretten kann die bei Abstinenz zum Stillstand gekommene Erkrankung wieder fortschreiten lassen. Möglicherweise spielt dabei auch eine Allergie gegen Tabakbestandteile eine Rolle. Auch andere periphere Angiopathien kommen bei Nichtrauchern vor dem 55. Lebensjahr fast niemals vor. Der mittlere Blutdruck des Hypertonikers scheint durch Rauchen meistens nicht erhöht zu werden. Die *Entstehung von Ulzera des Magens und Duodenum* wird durch Rauchen wohl nicht gefördert; aber die Heilung dieser Geschwüre wird verzögert. Die bei manchen Rauchern auftretende, primär degenerative Opticus-Schädigung (Tabak-Amblyopie) geht mit einer Erniedrigung des Blutspiegels von Vitamin B₁₂ einher. Raucher ohne Sehstörungen haben normale Werte. Selbst stark rauchende Perniciosakranke haben meistens keine Sehstörungen.

Im Hauptstrom des Tabakrauches wurden neben Nicotin noch ca. 500 weitere Stoffe identifiziert, die zum Teil eine toxikologische Bedeutung haben. Sie lassen sich in drei Gruppen einteilen: 1. Kohlenmonoxid, 2. reizende Gase und Dämpfe, vor allem Aldehyde und Ammoniak, 3. Teer, Arsen und Chrom als Karzinogene. (Möglicherweise auch das radioaktive Polonium²¹⁰.)

Der Gehalt an *Kohlenmonoxid* im Hauptstrom der Zigarette beträgt 1 bis 3%, der Pfeife ca. 2%, der Zigarre ca. 6%. Da die aufgenommenen Kohlenmonoxidmengen klein sind, kommt es nicht zu Vergiftungen. Im Blut finden sich bei einem täglich 20 Zigaretten inhalierenden Raucher ca. 5% Kohlenmonoxidhämoglobin. Bei starken Rauchern kommen Konzentrationen von 10 bis 15%, eventuell sogar mehr Kohlenmonoxidhämoglobin vor, die bei starken Anstrengungen, bei Herzkranken oder bei Aufenthalt in größeren Höhen schon bedenkliche Folgen haben können.

Unter den *reizenden Gasen* spielen besonders verschiedene Aldehyde und bei alkalischen Tabaken Ammoniak eine wichtige Rolle. Sie sind verantwortlich für die Entstehung des Raucherhustens und der chronischen Bronchitis. Einige Rauchbestandteile hemmen die Zilienbewegungen. Die Zahl der Erkrankungen der oberen Luftwege ist bei Rauchern beträchtlich höher als bei Nichtrauchern. Sie tragen zur Verminderung der Lebenserwartung von starken Rauchern bei.

Von den drei gewerbetoxikologisch als *Karzinogene* bekannten Stoffen Teer, Arsen und Chrom dürfte im Falle des Tabakrauches vorwiegend Teer als Karzinogen in Betracht kommen. Von diesem ist nachgewiesen, daß er bei Arbeitern in Gaswerken nach Einatmung in Dampfform die Sterblichkeit an Bronchialkrebs auf das 10- bis 15fache erhöht. Die Krankheit zeigt sich nach einer Exposition von 10 bis 15 Jahren. Bei Zigarettenrauchern ist mit ähnlichen Expositionszeiten und ähnlicher Häufung von Bronchialkarzinomen zu rechnen. In diesem Zusammenhang dürfte es von Interesse sein, daß die stark karzinogene Substanz o-Aminophenol im Harn von Rauchern nachgewiesen werden kann. Nach sehr eingehenden und kritischen englischen Untersuchungen ist beim Rauchen von täglich ca. 40 Zigaretten die Mortalität an Lungenkrebs etwa 30mal höher als bei Nichtrauchern. Aber auch bei täglichem Konsum von 20 Zigaretten ist sie noch 15mal, nach etwa 8 Zigaretten 10mal höher. In den USA gewonnene Zahlen zeigen grundsätzlich dasselbe. Pfeifenraucher erkranken „nur“ etwa 3- bis 4mal häufiger an Bronchialkarzinom als Nichtraucher. Die Werte für Zigarrenraucher gleichen denen von Nichtrauchern oder sind nur wenig erhöht. Der Einwand, daß es in Anbetracht der langen Latenz von 10 bis 15 und mehr Jahren zwecklos sein würde, jahrelanges Rauchen noch einzustellen, ist nicht stichhaltig; denn schon nach einer Abstinenz von weniger als 10 Jahren sinkt die Häufigkeit der Lungenkreberkrankungen auf etwa die Hälfte herab, nach 13 Jahren nähern sich die Werte denen von Nichtrauchern. Ein statistischer Zusammenhang zwischen Rauchen und Krebs des Kehlkopfes, des Mundbereiches, des Pankreas und der Blase ist gesichert.

Bei starken Rauchern finden sich *metaplastische* Veränderungen der Bronchialschleimhaut, die auch bei gleichzeitigem Bronchialkarzinom vor-

handen sind. Diese Metaplasie ist nach Aufgeben des Rauchens weitgehend reversibel. Das Krebsrisiko ist erhöht bei chronischer Bronchitis mit Sputumproduktion. Wahrscheinlich wirken mehrere Stoffe zusammen bei der Entstehung des Bronchialkrebses. Im Tabakteer fanden sich mehrere Karzinogene (z. B. Benzpyren) und Kokarzinogene (z. B. Phenole). Kokarzinogene lassen im Experiment die unterschwellige Dosis eines Karzinogens wirksam werden.

Das Risiko des Rauchens. Wenn man nicht allein Lungenkrebs oder Koronarerkrankungen in Betracht zieht, sondern den Einfluß des Rauchens auf die Lebenserwartung überhaupt, so ergeben sich eindrucksvolle Zahlen. Aus einer Statistik, bei der die Rauchgewohnheiten britischer Ärzte in Beziehung zur Lebenserwartung gesetzt wurden, ergab sich folgendes: Die Chance, in den nächsten 10 Jahren zu sterben, ist für den 35jährigen, starken Zigarettenraucher 1:23, beim gleichaltrigen Nichtraucher 1:90. 15% (1 von 6) werden vor Erreichen des 65. Lebensjahres sterben, wenn sie nicht rauchen, 33% (1 von 3), wenn sie stark rauchen. Selbst wenn nicht die gesamte Differenz auf das Rauchen selbst zu beziehen wäre, so sind die Zahlen doch brauchbar, um den wesentlichen Einfluß des Rauchens auf die Lebenserwartung zu zeigen.

Präventive Maßnahmen. Da beim Beginn des Rauchens vorwiegend soziale Faktoren eine Rolle spielen, sollte versucht werden, schon bei Kindern und Jugendlichen durch geeignete Maßnahmen eine ablehnende Haltung gegenüber dem Rauchen zu erzeugen. Dies ist ein fast hoffnungsloses Unterfangen, solange die Zigarettenindustrie viele Millionen jährlich für Propaganda ausgibt, mit der Wohlbefinden, Bekömmlichkeit und Statussymbole verheißen werden.

Ärzte können sehr viel zur *Prophylaxe* tun, wenn sie ihre Patienten gelegentlich einer Bronchitis, eines Ulcus duodeni oder einer Gefäßerkrankung auffordern, nicht mehr zu rauchen. Wenn sie selbst Nichtraucher sind, werden sie mehr überzeugen. Wenn die Patienten das Rauchen nicht aufgeben können oder wollen, so sind folgende Ratschläge wichtig: Pfeifenrauchen oder noch besser Zigarrenrauchen ist in bezug auf schädigende Wirkungen wesentlich günstiger als Zigarettenrauchen. Nichtinhalieren und ein günstigeres Verhältnis zwischen Nicotinaufnahme und -

elimination spielen wohl eine Rolle. Zigarren und Zigaretten sollten nur bis zu zwei Drittel ihrer Länge geraucht werden. An sich können *gute Filter* schädigende Stoffe zurückhalten. So zeigte sich 10 Jahre nach Überwechseln von Nichtfilterzigaretten auf Filterzigaretten statistisch eine Verringerung des Bronchialkrebsrisikos. Aber die meisten bisher verwendeten Filter sind nicht besser, mitunter sogar schlechter als Tabak selbst, der gleichfalls Filterwirkung hat.

Alkohole

Äthanol (Äthylalkohol)

Alkohol wirkt *lokal* reizend und hyperämisierend auf Haut und Schleimhäuten; es kann zu akuter und bei längerer Zufuhr zu chronischer Pharyngitis und Gastritis kommen. Die *Resorption* des Alkohols erfolgt zu ca. 20% bereits vom Magen aus; der Rest wird vom Dünndarm aufgenommen, die quantitativen Verhältnisse sind sehr stark von der Magen-Darm-Füllung abhängig, so daß ein erheblicher Unterschied zwischen der Resorption aus einem leeren Intestinaltrakt und dem nach einer fettreichen Mahlzeit besteht.

Bei Trinken von konzentriertem Alkohol in kleinen Schlucken ist bereits mit einer Resorption aus Mundhöhle und Ösophagus zu rechnen. In diesen Fällen wird die Leber umgangen. Die Wirkung ist schneller und intensiver. Nach oraler Zufuhr ist Alkohol bereits einige Minuten später im Blut nachweisbar. Der Blutspiegel steigt je nach Magenfüllung in 45 bis 90 (bis 120) Minuten auf einen maximalen Wert an.

Nach der Resorption verteilt sich der Alkohol gleichmäßig im gesamten Körperwasser. Die *Alkoholkonzentration im Blut* ist abhängig von:

1. Der Menge des aufgenommenen Alkohols,
2. Der Geschwindigkeit der Resorption. Diese wird mitbestimmt von der Alkoholkonzentration des Getränkes (Bier 4 bis 5%; Branntwein und andere Destillate 30 bis 45%, Weiß- und Rotwein 7 bis 10%, Südweine 15 bis 20%).
3. dem Körpergewicht bzw. der Menge des Körperwassers,
4. Geschwindigkeit der Alkoholelimination.

Demnach ist im Einzelfall die Höhe des Blutalkoholspiegels nicht sicher vorauszusagen. 1 Liter Bier oder eine entsprechende Menge eines anderen alkoholischen Getränkes erzeugen bei

einem Menschen von 65 kg ungefähr eine Alkoholkonzentration im Blut von 0,5 Promille, 2 Liter Bier von 1,5 Promille.

Die *Elimination* des Alkohols beginnt sofort nach der Zufuhr. Die Ausscheidung von unverändertem Alkohol durch Niere, Atemluft und Haut beträgt nur wenige Prozent, der Rest wird abgebaut. Die pro Zeiteinheit verbrannte Menge Alkohol ist konstant. Sie beträgt für den Mann 0,1 g, für die Frau 0,085 g/kg \times Stunde. Von Fall zu Fall schwanken diese Werte um $\pm 30\%$, während sie für die einzelne Person ziemlich konstant bleiben. In entsprechender Weise ist für den einzelnen mit einem gleichmäßigen Absinken der Blutalkoholkonzentration nach Beendigung der Resorption zu rechnen. Die Werte sinken um 0,1 bis 0,2 Promille in der Stunde, meistens etwa 0,15 Promille ab. Der Abfall des Blut-Äthanol-Spiegels erfolgt also zeitlinear! Dieses Verhalten stellt eine extreme Ausnahme dar. Sonst werden Substanzen aus dem Blut entsprechend einer (oder mehrerer) Exponentialfunktionen eliminiert. Bei Alkoholikern ist der Abbau im Vergleich zu Abstinenten wenig oder gar nicht erhöht, die um etwa 25% gesteigerte Ausscheidung spielt gleichfalls keine Rolle. Alkohol wird zunächst unter der Einwirkung von Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd oxidiert. Dieser Schritt ist geschwindigkeitsbegrenzend und für den geschilderten zeitlinearen Abfall der Blutspiegel verantwortlich. Da die Alkoholdehydrogenase keine Substrathemmung zeigt und die üblichen Blutalkohol-Spiegel erheblich über dem Wert ihres Substratoptimums liegen, muß sie immer dieselbe Menge an Äthanol pro Zeiteinheit abbauen. Es folgt dann ein weiterer Abbau über Essigsäure zu Kohlendioxid und Wasser. Die Leber spielt bei diesen Vorgängen eine wichtige Rolle, da der erste Schritt des Alkoholabbaus hier stattfindet.

Am *Zentralnervensystem* wirkt Alkohol grundsätzlich nicht anders als Narkosemittel, wie zum Beispiel Äther. So lassen sich wie mit Äther alle Stadien der Narkose auslösen. Praktisch sind derartige Narkosen wegen des Fehlens der Steuerbarkeit und der geringen Narkosebreite nicht durchführbar. Kleine oder mäßige Dosen von Alkohol führen bei vielen Menschen, besonders in geeigneter Umgebung, zu einer Belebung

der motorischen und psychischen Funktionen. Dabei wird trotz *Verschlechterung der Konzentrationsfähigkeit* und der *motorischen Leistungen* die *Selbstkritik vermindert* und das *Selbstbewußtsein erhöht*. Die *Reaktionszeit wird verlangsamt*, besonders bei unerwarteten Situationen. Im Straßenverkehr kann sich gerade diese Kombination von psychischen Veränderungen als besonders gefährlich erweisen. Bei einer Blutalkoholkonzentration von 1 Promille ist bei ca. 50% der Menschen bereits klinisch eine deutliche Alkoholwirkung feststellbar, bei Werten von 0,5 Promille bei 20 bis 30%, bei 2 bis 2,5 Promille praktisch in allen Fällen, mit zum Teil schwerer Intoxikation. Bei diesen hohen Werten ist die Narkose meist ausgesprochen. Werte von 3,5 bis 5 Promille wurden bei tödlich verlaufenden Vergiftungen gefunden. In Testversuchen wurde bei Autofahrern eine deutliche Beeinträchtigung der Leistung bei einem Blutalkoholspiegel von 0,8 Promille festgestellt. Dieser Wert ist jetzt zur Beurteilung der Fahrtüchtigkeit gesetzlich festgelegt. Die Alkoholwirkung wird durch gleichzeitige Gabe von Psychopharmaka, Hypnotika und manchen Antihistaminika beträchtlich verstärkt.

Die *Kreislaufwirkungen* des Alkohols beruhen gleichfalls auf einem Angriff im Zentralnervensystem (s. S. 33), die Hautgefäße werden erweitert. Dadurch kommt es zu einer erhöhten Wärmeabgabe. So können Alkoholvergiftete im Freien infolge Unterkühlung sterben. Die Erweiterung der Hautgefäße führt nicht zu einer Blutdrucksenkung, weil gleichzeitig die Gefäße des Splanchnikusgebietes verengt werden. Herzminutenvolumen und Blutdruck können etwas ansteigen. Bei schwerer Alkoholvergiftung kommt es zu einem zentral bedingten (neurogenen) Schock. Obgleich mitunter subjektive Beschwerden bei Koronarinsuffizienz durch Alkohol gebessert werden, läßt sich objektiv am EKG keine Wirkung zeigen, weil die Koronargefäße nicht erweitert werden. Während des Anstiegs der Blutalkoholkonzentration wird die Vasopressinkretion des Hypophysenhinterlappens gehemmt. Dadurch wird die Diurese gesteigert. Alkohol hemmt besonders bei Mangel an Leberglykogen die Gluconeogenese aus Aminosäuren. Die so entstehende Hypoglykämie kann besonders beim Insulin-behandelten Diabetiker aber auch bei Kindern bedenkliche Folgen haben,

zumal die Ursache der Bewußtlosigkeit und der Krämpfe oft nicht erkannt wird und der Blutalkoholspiegel bereits wieder abgefallen sein kann. Die *akute Alkoholvergiftung* wird symptomatisch behandelt wie eine Schlafmittelvergiftung (s. S. 129): künstliche Beatmung, Bronchialtoilette, Beobachtung des Wasser- und Salzhaushaltes und der Wärmeregulation. Glucoseinfusionen sind nützlich, besonders bei den oft vorkommenden Hypoglykämien.

Gewöhnung. Bei regelmäßiger Zufuhr von Alkohol zeigt sich eine Abnahme der pharmakologischen Wirkungen. Diese höhere Toleranz läßt sich nicht durch Änderungen der Resorption, der Verteilung oder der Elimination erklären. Man nimmt deshalb an, daß das Zentralnervensystem weniger empfindlich wird oder daß der Alkoholiker es lernt, trotz des hohen Alkoholgehaltes seines Blutes bessere Leistungen zu vollbringen, als dies einem Nichtgewöhnten möglich wäre. Mitunter wurde bei Alkoholikern nach gleichen Dosen Alkohol ein geringerer Anstieg der Blutalkoholwerte beobachtet als bei Normalen. Die letale Dosis für Alkohol ist beim Alkoholiker nicht höher als beim Normalen. Auch dies spricht dafür, daß in diesen Fällen nicht mit einem schnelleren Abbau des Alkohols zu rechnen ist.

Abhängigkeit (Definition s. S. 267) kommt nach Alkohol häufig vor. In einem Teil dieser Fälle entsteht nach langsamer oder oft plötzlicher Steigerung der täglichen Dosis eine Sucht. Alkohol ist in bezug auf die Häufigkeit der Abhängigkeit und ihre sozialen Folgen das *weitaus wichtigste aller Genußgifte*.

Chronischer Alkoholismus. Chronische Zufuhr von Alkohol führt neben den genannten psychischen Erscheinungen der Giftabhängigkeit zu einer Reihe von weiteren körperlichen und psychischen Erkrankungen. Außer zu einer Fettleber und der schon erwähnten chronischen Gastritis, die oft mit morgendlichem Erbrechen (Vomitus matutinus) verbunden ist, kann es zu einer Leberzirrhose, zu Störungen der exokrinen Pankreasfunktion, der Erythropoese, Senkung des Magnesiumspiegels im Blut und seltener zu einer chronischen Nieren- und Herzerkrankung oder Myopathie kommen. Die Wahrscheinlichkeit, eine Leberzirrhose auszulösen, ist von der

Menge des täglich genossenen Alkohols (nicht von der Art des Getränkes) und der Dauer des chronischen Abusus abhängig. Noch Monate nach einer überstandenen Hepatitis kann bereits eine mäßige Menge Alkohol ein Rezidiv hervorrufen. Die Alkoholpolyneuritis scheint auf einem Mangel an Vitamin B₁ zu beruhen und läßt sich durch Zufuhr von Thiamin bessern. Der Stoffwechsel des Alkoholikers ist in bezug auf dieses Vitamin so einseitig belastet wie bei reiner Kohlenhydratzufuhr, die zu Beri-Beri führt. 1 g Alkohol liefert 7,1 Kalorien und ersetzt damit weitgehend die Kohlenhydrate. Durch laufende Zufuhr von Äthanol lassen sich maximal 70% des Grundumsatzes decken (0,7 Kalorien/kg × Std.).

Da der Alkohol verbrannt werden *muß*, kommt es bei gleichzeitiger Zufuhr ausreichender Mengen von Kohlenhydraten oder Fett zu einem vermehrtem Ansatz dieser Nahrungsstoffe. Vom ärztlichen Standpunkt ist es nicht zu verantworten, eine derartige Alkoholzufuhr dauernd zur Grundlage der Ernährung zu machen, weil mit chronischen Schäden gerechnet werden muß.

Die Störungen der Gehirnfunktionen können beträchtlich sein. Es kann zum Wernicke-Korsakow-Syndrom, zur akuten Alkoholhalluzinose und vor allem zum Delirium tremens kommen. Vor oder während dieses Delirs treten oft epileptiforme Krämpfe auf. Es kann durch plötzlichen Entzug von Alkohol bei einem Alkoholiker ausgelöst werden. Erneute Alkoholzufuhr *nach* Ausbruch der Psychose vermag den Verlauf nicht mehr zu ändern. Das Delirium tremens ist kein für den Alkoholabusus allein charakteristischer Zustand, denn es kann auch bei Barbituratsucht auftreten.

Therapie des Alkoholismus

Die *Heilung* der Alkoholsucht ist *schwierig*. Rezidive nach Entziehungskuren sind häufig, zumal die Sitten der Gesellschaft die Aufnahme von alkoholischen Getränken anregen und überall begünstigen. Ohne eine wirksame psychotherapeutische Behandlung ist nur selten mit einem Dauererfolg zu rechnen. Völlige Abstinenz ist nötig.

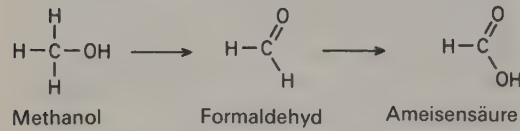
Disulfiram¹. Wird einige Stunden nach oraler Zufuhr von 1 bis 2 g Disulfiram Alkohol eingenommen, so

¹ Antabus®, Exhorran® = Tetraäthyl-thiuram-disulfid

treten Nausea, Erbrechen, Hautrötung, Herzklopfen und Kopfschmerzen auf. Diese Erfahrung wurde einige Zeit bei Entziehungskuren ausgenutzt. Disulfiram sollte aber auf Grund der starken Nebenwirkungen nicht mehr benutzt werden.

Methanol

Methanol (Methylalkohol, CH_3OH) ist *sehr viel* giftiger als Äthanol. Bereits Mengen von 30 bis 50 g, mitunter sogar weniger, haben zu tödlichen Vergiftungen geführt. Da es in der Technik viel Verwendung findet, wird immer wieder einmal Methanol mit Äthanol verwechselt. Alkoholische Getränke aus dunklen Quellen enthalten manchmal Methanol. Dieser Alkohol erzeugt kaum einen Rauschzustand. Die Vergiftungssymptome sind nicht auf die Substanz selbst zu beziehen, sondern auf den im Stoffwechsel entstehenden Formaldehyd, der dann weiter zu Ameisensäure oxidiert wird.



Dieser enzymatisch durch Alkoholdehydrogenase begonnene Abbau verläuft langsamer als bei Äthanol, so daß das Maximum der Ameisensäurekonzentration im Blut erst 2 Tage nach der Zufuhr erreicht ist. Auch die toxischen Symptome entwickeln sich langsam nach einer Latenz von 18 bis 24 Stunden. Die wesentlichen Symptome sind: partielle oder totale, eventuell irreparable Schädigung des peripheren Sehapparates, schwere Acidose, heftige Lebschmerzen, Bewußtseinsstörungen oder Narkose, mitunter Oligurie. Die Sehstörungen sind auf die Formaldehydwirkungen zu beziehen, ebenso mit großer Wahrscheinlichkeit auch die Acidose und die Hypoxie. Der Schweregrad der Acidose kann nicht allein durch die Ameisensäurekonzentration erklärt werden.

Die Therapie der Methanolvergiftung besteht in einer Hämodialyse und in einer Bekämpfung der Acidose durch Zufuhr von Natrium bicarbonicum oder Natrium phosphoricum (Na_2HPO_4) in Mengen, die zu einer dauernden alkalischen Reaktion des Harnes führen. Die Therapie muß 5 Tage und länger Tag und Nacht fortgesetzt werden. Da Äthanol und Methanol als Substrat um dasselbe Enzym konkurrieren und Äthanol dem Methanol im günstigen Verhältnis 9:1 vorgezogen wird, läßt sich der Methanol-Abbau durch ständige Zufuhr von Äthylalkohol wirksam verlangsamen. Dabei sind Äthanol-Blutspiegel von 1,5 Promille zweckmäßig. Da Tetrahydrofolsäure im Tierversuch die Elimination von Ameisensäure beträchtlich steigert, wird Folsäure bis zu 10 mg/d i. v. zugeführt.

Tierische Gifte

Schlängengifte sind je nach Tierart verschieden zusammengesetzt. Sie enthalten neben beträchtlichen Mengen von Enzymen wechselnde Mengen von Polypeptiden. Die Enzyme sind Esterasen, Proteasen, Oxidasen, Hyaluronidase. Eine Phospholipase A vermag aus Lecithin das hämolysierende Lysolecithin zu bilden. Ein trypsinähnlich wirkendes Enzym aktiviert wie Thrombokinase Prothrombin zu Thrombin, ein anderes Schlängengift „Coagulin“ verwandelt Fibrinogen in Fibrin (s. auch Arvin, S. 69). Die trypsinähnliche Wirkung zeigt sich auch bei der Inkubation mit Plasmaglobulinen. Dabei entsteht das Polypeptid Bradykinin, das darmerregend und blutdrucksenkend wirkt.

Die klinischen Erscheinungen sind auf erhöhte Gerinnbarkeit sowie nekrotisierende, hämolytische und neurotoxische Wirkungen zurückzuführen. Da neben Bradykinin auch Histamin freigesetzt wird, ist mit einem starken Absinken des Blutdrucks zu rechnen. Die Skelettmuskulatur kann durch einen postsynaptischen (Curare-artig) oder einen präsynaptischen Mechanismus (Botulinus-Toxin-artig) gelähmt werden.

Vipera berus, die Kreuzotter, ist praktisch die einzige in Deutschland vorkommende Giftvipere. Ihr Biß ist selten tödlich, falls er an Extremitäten und nicht in eine Vene erfolgte. Es entstehen lokal ein Ödem, Lymphangitis, Petechien, Hämatome, Blasen, eventuell tiefgehende Nekrosen. Nach Resorption entwickeln sich in Minuten bis Stunden Benommenheit, Kopfschmerz, Schwindel, Herzklopfen, Übelkeit, Erbrechen, Koliken und Kreislaufkollaps. Hämorrhagien in verschiedenen Gebieten können vorkommen.

Therapie des Schlangenbisses. Das bei tropischen Schlangen eventuell notwendige sofortige Ausschneiden der Bißstelle wird bei Kreuzottern nicht empfohlen, dagegen lokale Abkühlung der Gegen der Bißstelle mit Eiswasser. Möglichst innerhalb der ersten 2 Stunden müssen 10 bis 20 bis 30 ml Antiserum¹ intramuskulär verabreicht werden.

Das **Gift der Wespen, Hornissen und Skorpione** enthält unter anderem auch große Mengen von Seroto-

¹ Schlängenserum Behring® (Antitoxisches Pferdeserum gegen die Gifte sämtlicher europäischer und mediterraner Schlangen)

nin. Diese Substanz erzeugt zwar Schmerz, ist aber nicht allein dafür verantwortlich. Im *Wespengift* fand sich Histamin und eine bradykininähnliche Substanz, im *Hornissengift* viel Acetylcholin und gleichfalls ein Kinin, in *Mückengift* gleichfalls Histamin, (in der Brennessel, *Urtica dioica* übrigens Serotonin, Acetylcholin und Histamin), im *Bienengift* die basischen Peptide Melittin und Apamin.

Aus *Tetraodon*-Arten, ostasiatischen Fischen, konnte Tetrodotoxin isoliert werden, das großes experimentelles Interesse besitzt. Dieser Giftstoff hemmt nämlich spezifisch den Natrium-Einstrom während der fortgeleiteten Erregung in Nerven und Muskelgeweben. Das ähnlich wirkende *Saxitoxin* hat nach dem Genuß verschiedener Muschelarten aus dem Pazifik und der Nordsee zu Lähmungen bei Menschen und Seevögeln geführt. Das hitzestabile Gift wird durch Dinoflagellaten erzeugt, die in den Muscheln leben.

Pilzgifte, Mykotoxine

Die häufigste Pilzvergiftung kommt durch Genuß des *Knollenblätterschwamms*, *Amanita phalloides*, zustande, der mit dem Champignon verwechselt wird. Die Giftstoffe sind zyklische Peptide (Mol.-Gew. um 1000), die nur wenige, aber zum Teil abartige, Aminosäurearten enthalten. Diese Peptide sind resistent gegen den enzymatischen Abbau im Magen-Darm-Kanal. Sie haben unterschiedliche Wirkungsmechanismen: Phallotoxine schädigen das endoplasmatische Retikulum der Leberzellen, Amatoxine beeinträchtigen die Funktion der Zellkerne in der Leber und auch anderer Organe. Im Pilz findet sich übrigens in kleiner Menge ein Dekapeptid, Antamanid, dessen prophylaktische Gabe die Vergiftung mit Amatoxinen bis zu einem gewissen Grade verhindern kann. Nach einer Latenzzeit von 10 bis 20 Stunden treten starke Durchfälle und Koliken auf. Degenerative Veränderungen der Herzmuskelzellen können zu akutem Herzversagen führen. In den folgenden Tagen entstehen ein Ikterus bzw. eine akute gelbe Leberatrophie und eventuell auch ein akutes Nierenversagen. Auch zentrale Erscheinungen, Krämpfe, Lähmungen, Atemlähmung können vorkommen. Eine frühzeitige Hämodialyse scheint möglicherweise den Vergiftungsverlauf günstig zu beeinflussen, das Gift wird jedoch schnell vom Plasmaeiweiß und von den Zellen gebunden. Außerdem versucht man mit den üblichen Mitteln, wie Glucose- bzw. Laevuloseinfusionen, Glucocorticoiden und Cholin, die toxische Leberschädigung zu mildern. Die Vergiftung mit *Lorchel* (*Helvella esculenta*) verläuft sehr ähnlich. Die Symptome nach Aufnahme von *Satanspilz* (*Boletus satanas*), *Giftreizker* (*Lactarius torminosus*) und *Speiteufel* (*Russula emetica*) entsprechen den oben aufgezählten, die

Leber wird jedoch nicht in dem Maße geschädigt wie nach *Amanita-phalloides*-Aufnahme.

Der *Fliegenpilz*, *Amanita muscaria*, erzeugt zwar auf Muscarin beruhende cholinerge Reizerscheinungen, wie Nausea, Erbrechen, Schwitzen, aber vor allem rauschartige Erregungszustände, die nicht auf Muscarin, sondern auf psychotrop wirkende 3-Hydroxy-isoxazol-Derivate zu beziehen sind. Da diese Symptome eher atropinartig sind, ist Atropin als Antidot nicht geeignet. Die Therapie beschränkt sich auf eine zentrale Sedierung. Die Vergiftung mit dem *ziegelroten Rißpilz*, *Inocybe lateraria*, beruht auf dem hohen Muscaringehalt.

Weitere Mykotoxine sind auf Seite 37 unter den Secale-Alkaloiden und auf Seite 293 als Aflatoxine besprochen.

Radioaktive Isotope

Wenn aktive (strahlende) Isotope in den Organismus aufgenommen werden oder der Körper einer Strahlung von Radioisotopen ausgesetzt wird, muß mit denselben schädigenden Wirkungen gerechnet werden wie bei einer Röntgenbestrahlung. Da sich einzelne Isotope biochemisch unterschiedlich verhalten, besteht die Möglichkeit der verschieden starken Beeinflussung einzelner Organe durch das strahlende Isotop. In diesem Sinne wird Jod¹³¹ für die Bestrahlung der Schilddrüse ausgenutzt. Qualitativ ist der Wirkungsmechanismus der radioaktiven Isotope überall derselbe: Die Radiolyse von Wasser führt zu Bildung von H₂O₂ und H₂ sowie von hoch reaktiven und dadurch zellschädigenden Produkten (H[•], HO[•], HO₂[•], O₂^{•-} und H₂^{•+}). Die Gefährlichkeit eines strahlenden Isotops ist nicht allein von der physikalisch erfaßbaren Strahlenmenge, sondern auch von der Qualität der Strahlung abhängig. Während eine harte Strahlung im Gegensatz zu einer weichen Strahlung von außen tief in den Körper eindringen kann, ist bei Inkorporation eine weiche Strahlung biologisch effektiver. Nach der Aufnahme von radioaktiven Substanzen in den Organismus ist neben der physikalischen Halbwertszeit vor allem die biologische Halbwertszeit, die ein Maß für die Verweildauer im Körper darstellt, von entscheidender Bedeutung für die Gefährdung. Die Zellen mit der höchsten Teilungsquote sind am meisten anfällig, vor allem die Keimzellen, der blutbildende Apparat und die haarbildenden Epithelzellen. Einige Stunden nach tödlichen Dosen einer Bestrahlung oder eines strahlenden Isotops kommt es zu Nausea, Erbre-

chen und allgemeinem Schwächegefühl. Bereits 24 Stunden nachher ist die Zahl der Lymphozyten reduziert, danach sinken auch die Leukozyten- und Thrombozytenwerte ab, bis das Minimum nach 7 bis 10 Tagen erreicht ist. Der entsprechende Abfall der Erythrozyten tritt nach größerer Strahlenbelastung auf und zeigt sich in Anbetracht der längeren Lebensdauer dieser Zellen erst im Laufe von 6 Wochen. Das Epithel der Krypten der Darmschleimhaut wird direkt geschädigt, so daß Störungen der Funktion des Magen-Darm-Kanals entstehen. Im Zusammenhang mit der Verminderung der Leukozyten und Thrombozyten und der Intimaschädigung treten ferner Infektionen und Blutungen, zum Beispiel blutige Durchfälle, auf. 3 Wochen nach der Bestrahlung können sämtliche Körperhaare ausfallen, die bei Überleben der Erkrankung nach einigen Wochen wieder zu wachsen beginnen. Die Bildung von Sperma im Hoden bzw. von Follikeln im Ovarium wird gehemmt. Durch die Bestrahlung kann es zu Mutationen der Keimzellen kommen, die eventuell erst nach Generationen bemerkbar werden. Bei chronischer Exposition mit kleinen Strahlendosen konnten sogar bei klinisch gesunden Menschen morphologische Chromosomenveränderungen nachgewiesen werden. Die unmittelbare Todesursache nach großen Strahlendosen ist auf die Störungen der Knochenmarksfunktion, auf Blutungen oder Infektionen zu beziehen. 600 r sind beim Menschen wahrscheinlich in 100% der Fälle und 400 r in 50% tödlich; 200 bis 300 r bewirken mäßig schwere Schädigungen. Nach wiederholter Belastung kommt es zu einer Kumulation der Wirkungen. Für den genschädigenden Effekt gibt es keinen Schwellenwert. Die strahlenden Isotope können wie andere Bestrahlungen zur Bildung von Tumoren, Leukämien etc., auch noch nach vielen Jahren, führen. Die genschädigenden Wirkungen durch Strahlen und zytostatische Stoffe können sich addieren. Belastungen durch strahlende Isotope sind ebenso wie diagnostische Röntgenuntersuchungen in der Schwangerschaft auf ein Mindestmaß des Notwendigen zu beschränken, da der Embryo besonders strahlengefährdet und die Wahrscheinlichkeit der Entstehung einer Leukämie oder maligner Tumoren bei dem Kinde erhöht ist.

Die Therapie der Strahlenschädigungen beschränkt sich auf symptomatische Maßnahmen,

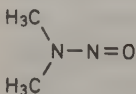
zum Beispiel Bluttransfusionen, Antibiotika etc. Der schwache Schutzeffekt der Thiole (Cystein, Cysteamin etc.) ist unbedeutend. Diese Substanzen wirken außerdem nur, wenn sie vor der Bestrahlung zugeführt werden.

Karzinogene

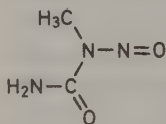
Die große Bedeutung, die den Karzinogenen beizumessen ist, braucht nicht betont zu werden. Im vorliegenden Rahmen, nämlich einer kurzen Darstellung praktisch-toxikologischer Probleme, kann auf die chemische Krebszerzeugung nur oberflächlich eingegangen werden.

Unter dem Begriff Karzinogene werden alle Substanzen zusammengefaßt, die aus *normalen Körperzellen entartete neoplastische Zellen* erzeugen

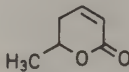
Alkylierende Substanzen



Dimethylnitrosamin



N-Methyl-N-nitrosoharnstoff

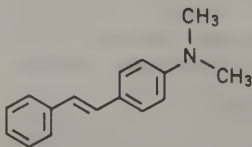


Parasorbinsäure,
ein Laktone aus *Sorbus aucuparia*

Polyzyklische Kohlenwasserstoffe und aromatische Amine



Benzpyren



Dimethylaminostilben

können. Das ultimale Karzinogen entsteht häufig erst im Organismus aus einem zugeführten „Präkarzinogen“ durch metabolische Umwandlung. Neben den karzinogenen Substanzen sind weitere Faktoren als krebserzeugend erkannt worden, so ionisierende Strahlen und Viren.

Von den karzinogenen Verbindungen sind die Substanzen abzugrenzen, die mit dem Terminus *Kokarzinogene* beschrieben werden. Man versteht darunter alle Substanzen, die nur in Verbindung mit anderen zusammen, sei es gleichzeitig oder zeitlich hintereinander, eine neoplastische Entartung auszulösen vermögen.

Es ist bisher eine sehr große Zahl karzinogener und kokarzinogener Verbindungen bekannt geworden. Man findet sie sowohl unter den neugeschaffenen, *synthetischen Substanzen* wie auch bei den *Naturstoffen*. Die Erforschung der Karzinogene wird durch die sehr unterschiedliche Empfindlichkeit verschiedener Organe und Species gegenüber krebserzeugenden Substanzen außerordentlich erschwert. Die Übertragbarkeit tierexperimenteller Befunde auf den Menschen ist auf diesem Gebiet der experimentellen Medizin schwieriger als in anderen Forschungsrichtungen. Im folgenden sollen nur einige Hauptgruppen mit jeweils einigen Vertretern als Beispiel für Karzinogene genannt werden.

1. *Alkylierende Substanzen*. Einige Alkylrest-übertragende Verbindungen sind bereits bei den Zytostatika (s. S. 233) besprochen, da sie auf Grund ihrer Eigenschaften in der Lage sind, in Tumorzellen die Nukleinsäuren chemisch so zu verändern, daß die Zellen absterben. Dieser Vorgang kann auch in normalen Zellen ablaufen. Die alkylierenden Substanzen wirken dann karzinogen, mutagen oder teratogen. Außer den schon genannten Zytostatika können auch Laktone und Nitrosaminderivate auf Grund ihrer alkylierenden Eigenschaften kanzerogene Wirkung be-

sitzen (s. Beispiele in der Formelsammlung). Da in Futtermitteln nach Nitritzusatz karzinogen wirkende Mengen von Dimethylnitrosamin entstehen können, besteht eine Gefahr vielleicht auch für den Menschen, der nitrithaltige Fleischwaren verzehrt.

2. *Polyzyklische Kohlenwasserstoffe und aromatische Amine*. In diese Gruppe gehören eine große Anzahl sehr stark wirksamer Karzinogene. Man nimmt an, daß diese Substanzen in Nukleinsäurestränge eingelagert werden und dadurch eine Funktionsstörung auslösen. Zwei Beispiele für diese Substanzgruppe sind in der Formelsammlung enthalten.

3. *Anorganische Substanzen*. Zu ihnen gehören: Arsen, Chromate, Asbest.

4. *Radioaktive Stoffe* s. S. 291.

Auch natürlich vorkommende Substanzen können krebsauslösend wirken. Als Beispiel seien genannt die Pyrrolizidin-Alkaloide aus *Senecio*-Arten*, Gerbstoffe, Safrol (4-Allyl-1,2-methylen-dioxybenzol), Parasorbinsäure und Inhaltsstoffe aus Schimmelpilzen wie die Aflatoxine aus *Aspergillus flavus*.

Teratogene. Die meisten der obengenannten Karzinogene, aber auch Zytostatika (z. B. Antimetabolite) können die Embryonalentwicklung schädigen. Die Föten sterben ab oder weisen Mißbildungen auf. Allerdings muß man auch damit rechnen, daß eine im Embryonalleben stattgehabte (evtl. einmalige) Exposition sich erst im späteren Leben dieses Individuums bemerkbar macht. Mit einem besonders hohen Risiko der Organmißbildung durch äußere Faktoren ist beim Embryo in der Zeit vom 35. bis 50. Tag nach der letzten Menstruation zu rechnen.

* Hierzu gehört unser Gemeines Kreuzkraut (*Senecio vulgaris*), das Bestandteil naturheilkundiger Tees sein kann.

XII. Chemische Grundstrukturen

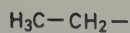
Wiederholt wurde von uns betont, daß die Strukturformeln von Arzneimitteln für den Arzt einen großen Informationsgehalt besitzen können. Diese Strukturformeln sind jedoch kaum auf den Verpackungen von Medikamenten, den Beipackzetteln oder in Prospekten zu finden, dagegen werden im allgemeinen chemische Deklarationen angegeben. Nun ist es jedoch für einen

Mediziner meistens recht mühsam, die chemische Deklaration in eine Strukturformel umzusetzen. Um diese Umsetzung zu erleichtern, sind im folgenden chemische Grundstrukturen zusammengestellt, die in Pharmaka vorkommen. Dabei haben wir aus verständlichen Gründen keine Vollständigkeit angestrebt.

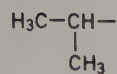
Alkylreste



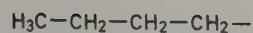
Methyl -



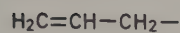
Äthyl -



i-Propyl -



n-Butyl -



Allyl -



Cyclopentyl -



Cyclohexyl -

 $\Delta^{1,2}$ -Cyclohexenyl -

Piperidyl -

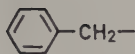


Piperazinyll -

Arylreste



Phenyl -



Benzyl -



Naphthyl -

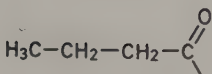


Pyridyl -

Acylreste



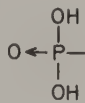
Acetyl -



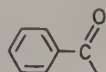
Butyryl -



Carbaminoyl -



Phosphoryl -



Benzoyl -

Ringsysteme



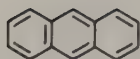
Benzol



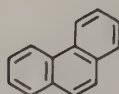
Phenol

Brenzkatechin
(engl. catechol)

Naphthalin



Anthracen



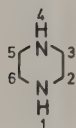
Phenanthren



Pyridin



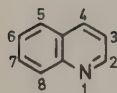
Pyrimidin



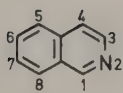
Piperazin



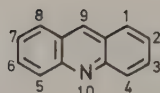
Morpholin



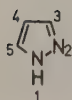
Chinolin



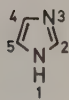
Isochinolin



Acridin



Pyrazol



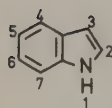
Imidazol



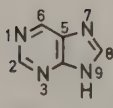
Oxazol



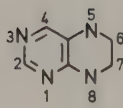
Thiazol

1,3,4 -
Thiadiazol

Indol

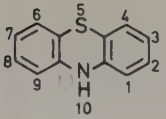


Purin

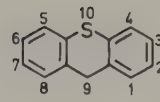
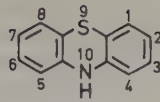


Pteridin

Ringsysteme (Fortsetzung)



oder

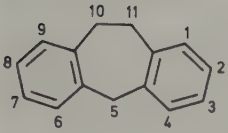
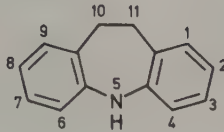
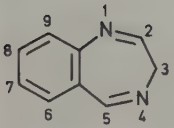


Phenothiazin

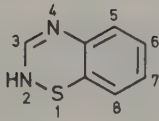
Thioxanthen

(nach „Chemical Abstracts“)

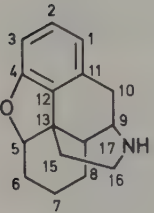
(nach „Beilstein“)

10,11-Dihydro - dibenzo -
cyclohepten10,11-Dihydro -
dibenzazepin
(„Iminodibenzyl“)

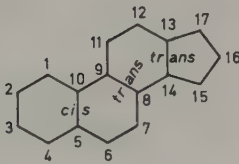
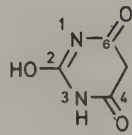
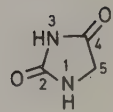
1,4-Benzodiazepin



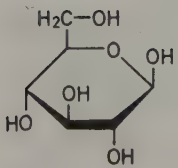
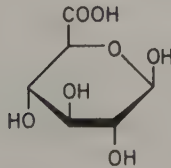
1,2,4-Benzothiadiazin



Morphinan

Steran
(Cyclopentanoperhydro-
phenanthren)Barbitursäure
(Malonylharnstoff)

Hydantoin

 β -D-Glucose

D-Glucuronsäure

XIII. Zeittafel

13. Jahrhundert: RAYMONDUS LULLIUS entdeckt das sogenannte süße Vitriol (Äther).
16. Jahrhundert: THEOPHRASTUS BOMBASTUS von Hohenheim (PARACELSUS) entdeckt das „süße Vitriol“ von neuem.
- 1630 Bericht über die Anwendung der Chinarinde bei Malaria.
- ca. 1650 L. RIVIÈRE führt das Kalomel als Diuretikum in die Therapie ein.
- 1747 J. LIND führt kontrollierte Versuche mit Zitronensaft gegen Skorbut bei Schiffsbesatzungen durch.
- 1772 I. PRIESTLY, Pfarrer und Chemiker, entdeckt das Stickoxydul.
- 1785 W. WITHERING beschreibt die Wirkung von Digitalis auf das kranke Herz.
um 1800 S. HAHNEMANN begründet die Homöopathie.
- 1800 H. DAVY empfiehlt zur Aufhebung des Schmerzes Stickoxydul bei Operationen.
- 1804 F. W. A. SERTÜNER gelingt die Reindarstellung des Morphin.
- 1811 B. COURTOIS entdeckt das Jod in der Asche von Meeresalgen.
- 1819 F. F. RUNGE entdeckt das Chinin.
- 1820 J. PELLETIER und B. CAVENTOU gelingt die Reindarstellung des Chinin.
- 1820 J. F. COINDET führt das Jod in die Strumabehandlung ein und beschreibt 1821 die Jodthyreotoxikose.
- 1821 F. MAGENDIE empfiehlt für kontrollierte klinische Untersuchungen Scheinmedikamente.
- 1830 Der Apotheker P. F. TOUERY demonstriert im Selbstversuch die entgiftende Wirkung von Holzkohlepulver nach Einnahme einer etwa 10fach tödlichen Dosis von Strychnin.
- 1831 E. SOUBEIRAN, J. LIEBIG und S. GUTHRY entdecken unabhängig voneinander das Chloroform.
- 1842 C. W. LONG unternimmt die erste Operation in Äthernarkose.
- 1844 H. WELLS extrahiert den ersten Zahn schmerzlos während einer Stickoxydulinhaleation.
- 1846 J. C. WARREN operiert in Äthernarkose auf Empfehlung von C. T. JACKSON.
- 1846 W. T. G. MORTON behandelt Zähne in Äthernarkose.
- 1846 R. LISTON amputiert in Äthernarkose.
- 1847 M. J. P. FLOURENS bemerkt die betäubende Wirkung des Chloroform in Tierversuchen.
- 1847 J. Y. SIMPSON führt die Chloroformnarkose bei Geburten und Operationen ein.
- 1847 R. BUCHHEIM begründet das erste Institut für experimentelle Pharmakologie in Dorpat.
- 1851 L. TRAUBE begründet mit seinen Tierexperimenten die moderne Digitalistherapie des Herzens.
- 1856 CLAUDE BERNARD und A. R. KÖLLIKER entdecken die Wirkung von Curare auf die motorische Endplatte.
- 1860 A. NIEMANN gelingt die Reindarstellung des Cocain.
- 1867 I. LISTER führt das Phenol in die antiseptische Wundbehandlung ein.
- 1869 B. NAUNYN führt tierexperimentelle Arbeiten über Chinin durch.
- 1869 O. LIEBREICH führt das Chloralhydrat als Schlafmittel ein.
- 1873 E. KLEBS, B. NAUNYN und O. SCHMIEDEBERG gründen die erste pharmakologische Fachzeitschrift, das Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie.
- 1883 L. KNORR entdeckt das Phenazon (Antipyrin®).
- 1884 E. BAUMANN entdeckt das Sulfonal.
- 1884 A. KAST führt das Sulfonal als Schlafmittel ein.
- 1884 G. KOLLER entdeckt die lokalanästhetische Wirkung des Cocain.
- 1885 L. PASTEUR führt die aktive Schutzimpfung in die Tollwutbehandlung ein.
- 1887 O. HINSBERG synthetisiert das Phenacetin.
- 1887/1888 F. LOEFFLER, E. ROUX und A. I. E. YERSIN entdecken das Diphtherietoxin.
- 1889/1890 J. v. MERING und O. MINKOWSKI beobachteten, daß Entfernung des Pankreas beim Hund Diabetes mellitus-ähnliche Symptome auslöst.
- 1889 J. N. LANGLEY und W. L. DICKINSON zeigen, daß Nicotin Ganglienzellen zuerst erregt, dann lähmt.
- 1890 E. BEHRING und SH. KITASATO begründen die Serumtherapie.
- 1890 E. BEHRING entdeckt das spezifische Diphtherie- und Tetanusantitoxin.
- 1890 E. RITSERT stellt das Ethoform (Anästhesin®) her.
- 1892 E. KRAEPELIN begründet die Pharmako-Psychologie.
- 1895 G. OLIVER und E. A. SCHÄFER entdecken die blutdrucksteigernde Wirkung von Extrakten aus Nebennieren und Hypophysen.
- 1895 E. BAUMANN entdeckt das Thyreoiodin.
- 1896 C. EIJKMANN entdeckt in Experimenten an Vögeln als Ursache der Beri-Beri eine Avitaminose.
- 1896 F. STOLZ stellt das Aminophenazon (Pyramidon®) dar, woraufhin es in die Praxis eingeführt wird.
- 1898 F. HOFFMANN und E. A. EICHENGRÜN stellen die Acetylsalicylsäure dar und führen sie in die Therapie ein.
- 1901 P. SUDECK führt den Ätherrausch ein.
- 1901 T. B. ALDRICH und I. TAKAMINE gelingt die Isolierung des kristallinen Adrenalin.
- 1902/1903 CH. RICHTER, M. ARTHUS und P. PORTIER entdecken die Anaphylaxie.
- 1903 E. FISCHER und J. v. MERING veranlassen die Einführung des Barbital (Veronal®) in die Therapie.
- 1904 F. STOLZ synthetisiert das Adrenalin.
- 1904 P. EHRLICH und K. SHIGA begründen mit ihren Arbeiten die Chemotherapie.
- 1905 A. EINHORN synthetisiert das Procain (Novocain®).
- 1906 A. FRAENKEL führt die intravenöse Strophanthinbehandlung ein.
- 1906 H. H. DALE prägt den Begriff von der Adrenalinumkehr.
- 1906 H. H. DALE beobachtet die starke Uteruswirksamkeit von Hypophysenhinterlappenextrakten.

- 1908 A. WINDAUS und W. VOGT gelingt die Synthese des Histamin.
- 1907–1910 A. HOLST und Th. FRÖLICH gelang der tierexperimentelle Nachweis, daß Skorbut eine Avitaminose ist.
- 1909 W. BLAIR-BELL verwendet Hypophysenhinterlappenextrakt bei postnatalen Blutungen.
- 1910 P. EHRLICH und S. HATA führen das Arsphenamin (Salvarsan®) in die Syphilisbehandlung ein.
- 1911 M. DOHRN stellt das Cinchophen (Atophan®) dar, woraufhin es in die Praxis eingeführt wird.
- 1913 P. EHRLICH führt das Acriflavin (Trypaflavin®) als trypanozides Mittel in die Therapie ein.
- 1913 C. FUNK prägt den Begriff „Vitamine“.
- 1914 H. H. DALE erkennt die Bedeutung des Acetylcholin und unterscheidet dessen Muscarin- und Nicotin-artige Wirkung.
- 1914 K. F. WENCKEBACH weist auf die therapeutische Wirkung des Chinin bei Arrhythmia perpetua hin.
- 1914 C. FUNK isoliert das Vitamin B.
- 1914 E. C. KENDALL isoliert das Thyroxin aus der Schilddrüse.
- 1915 I. POHL stellt das N-Allylnorcodein her, das die atemungslähmende Wirkung des Morphin aufhebt.
- 1916 F. C. McLEAN gewinnt aus Leber und Herz Heparin.
- 1916 W. HOWELL entdeckt das Heparin.
- 1916 H. HÖRLEIN entdeckt das Phenobarbital (Luminal®) für die Therapie.
- 1917 O. DRESSEL, R. KOTHE und W. ROEHL entdecken die trypanoziden Wirkungen des Suramin (Germanin®).
- 1918 W. FREY führt das Chinidin in die Therapie der Arrhythmia perpetua ein.
- 1920 Gründung der Deutschen Pharmakologischen Gesellschaft.
- 1920 P. SAXL und R. HEILIG führen Merbaphen (Novasurol®) als erstes synthetisches Quecksilberdiuretikum ein.
- 1921 O. LOEWI weist die chemische Übertragung des Nervenreizes auf das Erfolgsorgan nach.
- 1921 H. M. EVANS und J. A. LONG stellen erhöhtes Wachstum und Luteinisierung der Ovarien nach Injektion von Vorderlappenextrakten fest.
- 1921 F. G. BANTING, C. H. BEST und I. B. COLLIP gelingt die Herstellung des Insulin.
- 1924 K. K. CHEN und C. F. SCHMIDT beschreiben die adrenalinartige Wirkung von Extrakten aus Ephedra vulgaris.
- 1924 W. SCHULEMANN, F. SCHÖNHÖFER und A. WINGLER stellen das Pamaquin (Plasmochin®) dar.
- 1925/1926 K. F. SCHMIDT, F. HILDEBRANDT und O. EICHLER veranlassen die Einführung des Pentetrazol (Cardiazol®) in die Therapie.
- 1926 O. LOEWI und E. NAVRATIL finden das Acetylcholin nach Vagusreiz im Herzen.
- 1926 P. MÜHLENS u. Mitarb. finden als erstes synthetisches Mittel mit Wirkung gegen die Malaria des Menschen das Pamaquin (Plasmochin®).
- 1926 B. C. JANSSEN und W. F. DONATH isolieren das Aneurin.
- 1926 G. R. MINOT und W. P. MURPHY führen die Lebertherapie bei perniziöser Anämie ein.
- 1927 A. WINDAUS und A. F. HESS finden durch UV-Bestrahlung des Ergosterin das Vitamin D.
- 1927 F. EICHHOLTZ führt die rektale Narkose mit Tribromäthanol (Avertin®) ein.
- 1927 I. I. ABEL u. Mitarb. gelingt die Reindarstellung des Insulin in kristallisierter Form.
- 1927 P. E. SMITH findet im Hypophysenvorderlappen mehrere Hormone, darunter eines mit stimulierender Wirkung auf die Nebennierenrinde.
- 1928 A. FLEMING entdeckt das Penicillin.
- 1928 A. SZENT GYÖRGYI isoliert die Ascorbinsäure.
- 1929–1934 A. BUTENANDT, E. A. DOISY, E. LAQUEUR und T. REICHSTEIN isolieren zahlreiche Steroidhormone.
- 1929 W. ROEHL veranlaßt die Einführung des Pamaquin (Plasmochin®) in die Malaria-therapie.
- 1931 G. SEN und K. C. BOSE weisen klinisch die blutdruckmindernde und beruhigende Wirkung der pulverisierten Rauwolfia-wurzel nach.
- 1931 P. KARRER u. Mitarb. klären die chemische Konstitution des Vitamin A auf.
- 1932 F. MIETZSCH und H. MAUSS synthetisieren das Mepacrin (Atebrin®).
- 1932 W. KIKUTH, F. SIOLI und F. M. PETER führen das Mepacrin (Atebrin®) in die Malaria-therapie ein.
- 1932 F. MIETZSCH und I. KLARER stellen als erstes Sulfonamid Sulfamidochrysoidin (Prontosil®) her.
- 1933 H. H. DALE unterteilt das autonome Nervensystem in ein cholinerges und ein adrenerges.
- 1933 H. WEESE führt die Narkose mit Hexobarbital (Evipan®) ein.
- 1934 A. BUTENANDT stellt aus einem in der Sojabohne vorkommenden Sterin das Progesteron her.
- 1935 G. DOMAGK führt die Sulfonamide in die Therapie ein.
- 1935 U. S. von EULER isoliert aus menschlicher Samenflüssigkeit eine von ihm Prostaglandin genannte, sehr stark wirksame Substanz.
- 1935 P. S. HENCH und E. C. KENDALL isolieren das Cortison aus der Nebennierenrinde.
- 1936 E. JORPES stellt das 1916 von W. H. HOWELL entdeckte Heparin rein dar.
- 1937 R. KUHN und I. O. MORRIS synthetisieren das Vitamin A.
- 1937 M. STEIGER und T. REICHSTEIN synthetisieren Desoxycorticosteron.
- 1938 H. H. MERRITT und T. I. PUTNAM führen das Phenytoin als Antiepileptikum in die Therapie ein.
- 1938 O. EISLEB und O. SCHAUMANN führen Pethidin (Dolantin®) als erstes vollsynthetisches Opiat ein.
- 1939 P. MÜLLER entdeckt die insektizide Wirkung des Chlorphenothan (DDT).
- 1941 A. FLEMING, E. P. ABRAHAM, E. CHAIN, C. M. FLETSCHER und H. W. FLOREY ermöglichen durch ihre Arbeiten die Einführung des Penicillin in die Therapie.
- 1941 E. R. HART stellt N-Allylnorcodein und N-Allylnormorphin (Nalorphin®) her, die die atemungslähmende Wirkung des Morphin aufheben.
- 1941 C. HUGGINS und Mitarbeiter sowie W. P. HERBST demonstrieren die hormonale Kontrolle des Prostatakarzinoms und die Wirksamkeit von Kastration und Östrogen-therapie.
- 1941 H. A. CAMPBELL und K. P. LINK identifizieren das bei Vieh nach Fütterung von verdorbenem Kleeheu zur Hemmung der Blutgerinnung führende Agens als Dicumarol.
- 1942 B. W. HALPERN und unabhängig davon P. STERN beschreiben die ersten Antihistaminika.
- 1942 S. A. WAKSMAN prägt den Begriff Antibiotika.
- 1942 H. R. GRIFFITH und G. E. JOHNSON berichten über die erstmalige Anwendung von Curare in der Anästhesie.
- 1943 C. H. LI, G. SAYERS u. Mitarb. isolieren das Corticotropin (ACTH).
- 1943 H. WEESE und G. HECHT entwickeln das Plasmaersatzmittel Polyvinylpyrrolidon.
- 1943 K. UNNA untersucht das Nalorphin pharmakologisch.
- 1944 A. LOUBATIÈRES beschreibt den blutzuckersenkenden Effekt der Sulfonamide.
- 1944 S. A. WAKSMAN und A. SCHATZ entdecken das Streptomycin.
- 1945 B. A. JOHNSON u. Mitarb. entdecken das Bacitracin.
- 1945 C. H. LI, H. M. EVANS und M. E. SIMPSON isolieren das Wachstumshormon.
- 1946 V. DuVIGNEAUD synthetisiert das Penicillin.
- 1946 F. M. BERGER findet das Antikonvulsivum Mephesisin.
- 1946 D. BOVET und Mitarbeiter entwickeln das erste synthetische Muskelrelaxans vom Curare-Typ.

- 1946 I. LEHMANN führt auf Grund der Beobachtungen von F. BERNHEIM die Paraaminosalicylsäure in die Tuberkulosetherapie ein.
- 1947 I. EHRLICH, A. R. BARTZ, P. R. BURKHOLDER, D. GOTTLIEB u. Mitarb. entdecken und isolieren das Chloramphenicol.
- 1947 A. HOFMANN entdeckt und W. A. STOLL erforscht die psychotomimetische Wirkung von Lysergsäurediäthylamid (LSD).
- 1948 R. P. AHLQUIST beschreibt die α - und β -Rezeptoren des adrenergen Systems.
- 1948 B. M. DUGGAR stellt das Chlortetracyclin (Aureomycin®) dar.
- 1948 P. S. HENCH und E. C. KENDALL beschreiben die anti-rheumatische Wirkung des Cortison.
- 1948 K. FOLKERS u. Mitarb. sowie L. SMITH und L. F. PARKER stellen Vitamin B₁₂ rein dar.
- 1948/1949 R. B. BARLOW und H. R. ING bzw. W. D. M. PATON und E. J. ZAIMIS entwickeln Muskelrelaxantien vom depolarisierenden Typ und ganglienblockierende Substanzen.
- 1949 S. A. WAKSMAN und H. A. LECHEVALIER finden das Neomycin.
- 1949 J. F. J. CADE führt auf Grund tierexperimenteller Beobachtungen Lithium in die Therapie der Manie ein.
- 1950 A. C. FINLAY entdeckt das Oxytetracyclin (Terramycin®).
- 1951 H. LABORIT und P. HUGUENARD führen das Chlorpromazin zur Erzeugung einer Hypothermie bei Operationen ein.
- 1951 R. W. BERLINER u. Mitarb. demonstrieren die Carboanhydrasewirkung von Acetazolamid (Diamox®) an der Niere.
- 1952 J. M. MCGUIRE u. Mitarb. stellen das Erythromycin her.
- 1952 I. C. MÜLLER, E. SCHLITTLER und H. I. BEIN isolieren das Reserpin und ermitteln die chemische Konstitution.
- 1952 R. W. WILKINS führt Reserpin in die Therapie der Hypertonie ein.
- 1952 J. DELAY und P. DENIKER beschreiben die Wirkung des Chlorpromazin als Psychosedativum.
- 1953 V. DU VIGNEAUD u. Mitarb. ermitteln die chemische Konstitution von Oxytocin und Vasopressin und synthetisieren Oxytocin.
- 1953 F. SANGER u. Mitarb. ermitteln die chemische Konstitution des Insulin.
- 1953 F. H. DOST prägt den Begriff der Pharmakokinetik.
- 1954 E. WEBER und N. S. KLINE führen das Reserpin in die Behandlung der Psychosen ein.
- 1954 F. M. BERGER u. Mitarb. beschreiben die Wirkungen des Meprobamat.
- 1954 S. A. SIMPSON, J. F. TAIT, A. WETTSTEIN, T. REICHSTEIN u. Mitarb. klären die Konstitution des Aldosteron auf.
- 1954 M. SCHOU u. Mitarb. untersuchen systematisch mittels der Doppelblindtechnik die Wirksamkeit von Lithium bei der Manie (s. 1949).
- 1955 C. H. LI u. Mitarb. sowie BELL u. Mitarb. ermitteln die Konstitution des Corticotropin.
- 1955/1956 J. D. ACHELIS und K. HARDEBECK sowie A. BÄNDER und J. SCHOLZ berichten über die Einführung der Sulfonylharnstoffderivate in die Therapie zur Blutzuckersenkung.
- 1956 W. KUNZ, H. KELLER und H. MÜCKTER führen das Thalidomid (Contergan®) als Sedativum und Hypnotikum ein. Die durch diese Substanz erzeugten Polyneuritiden und vor allem die teratogenen Wirkungen führen zu einer weltweiten Überprüfung des Problems der Arzneimittelnebenwirkungen und der Neueinführung von Präparaten.
- 1956 G. PINCUS u. Mitarb. legen die Grundlagen für die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva.
- 1957 C. M. KAGAWA u. Mitarb. entdecken Aldosteronantagonisten.
- 1957 Auf Grund der von R. CHARONNAT, P. LECHAT und J. CHARETON entdeckten antikonvulsiven und hypnotischen Wirkungen führen H. LABORIT und R. COIRAULT Chloretiazol in die Klinik ein.
- 1957 R. KUHN entdeckt die thymoleptische Wirkung von Imipramin.
- 1957 F. C. NOVELLO und J. M. SPRAGUE führen als erstes Saluretikum der Benzothiadiazingruppe das Chlorothiazid ein.
- 1960 E. W. SUTHERLAND u. Mitarb. zeigen die Bedeutung von cyclischem 3',5'-AMP als „second messenger“.
- 1960 R. A. MAXWELL, A. J. PLUMMER, F. SCHNEIDER, H. POVALSKI und A. I. DANIEL beschreiben die blutdrucksenkende Wirkung von Guanethidin (Ismelin®).
- 1960 J. A. OATES, L. GILLESPIE, S. UDENFRIEND und A. SJOERDSMA berichten über die blutdrucksenkende Wirkung von α -Methyl-dopa.
- 1960/1962 O. HORNYKIEWICZ, H. EHRINGER und W. BIRKMAYER weisen beim PARKINSON-Syndrom einen Dopaminmangel im Zentralnervensystem nach und beschreiben die Wirkung von L-Dopa.
- 1963 S. BERGSTRÖM u. Mitarb. eröffnen durch die Aufklärung der chemischen Struktur von 2 Prostaglandinen die Möglichkeiten für die praktische Verwendung dieser Substanzgruppe.
- 1963 R. W. RUNDLES u. Mitarb. führen Allopurinol in die Behandlung der Gicht ein.
- 1963/64 G. V. FOSTER u. Mitarb. sowie P. F. HIRSCH u. Mitarb. erkennen als Ursprungsort des zuerst von D. H. COPP 1962 beschriebenen Calcitonin die Schilddrüse.
- 1964 E. J. ARIËNS u. Mitarb. veröffentlichen eine umfassende Darstellung einer quantitativen Rezeptortheorie.
- 1967 G. C. COTZIAS u. Mitarb. führen L-Dopa in die Therapie des Parkinsonismus ein.
- 1968/1970 M. BYGDÉMAN u. Mitarb., J. M. BEAZLY u. Mitarb., S. M. M. KARIM u. Mitarb. zeigen die klinische Brauchbarkeit von Prostaglandinen zur Anregung von Wehen.
- 1971 J. R. VANE u. Mitarb. zeigen die Bedeutung von Prostaglandinen bei der Schmerzauslösung und die Hemmung der Prostaglandin-Synthese als Ursache für die analgetische Wirkung von Acetylsalicylsäure u. a. Analgetika.

XIV. Literatur

Zur Vertiefung der Kenntnisse möchten wir auf das Handbuch der experimentellen Pharmakologie und die großen Lehrbücher der Pharmakologie verweisen:

V. A. Drill: Pharmacology in medicine; L. S. Goodman and A. Gilman: The pharmacological basis of therapeutics; F. Hauschild: Pharmakologie und Grundlagen der Toxikologie; J. J. Lewis: Introduction to pharmacology; K. Möller: Pharmakologie. Das Formale der Rezeptierkunst wird von F. Lembeck in: „Das 1 × 1 des Rezeptierens“ dargestellt. Besonders wichtig scheint uns der Hinweis auf zwei Werke zu sein, die die quantitativen Aspekte der Pharmakologie in den Vordergrund stellen: E. J. Ariëns, Molecular pharmacology, Bd. I u. II. Academic Press, New York 1964; und F. H. Dost, Grundlagen der Pharmakokinetik, 2. Aufl., Thieme, Stuttgart 1968. Ferner sind Werke zu erwähnen, die sich eingehend mit der allgemeinen Pharmakologie befassen: W. Scheler: Grundlagen der allgemeinen Pharmakologie, VEB Fischer, Jena 1969; A. Goldstein, L. Aronow, S. M. Kalman: Principles of drug action, Harper, New York 1968; und A. Koralkovas: Grundlagen der molekularen Pharmakologie, Thieme, Stuttgart 1974.

Um sich über die neuesten Fortschritte zu orientieren, eignen sich die Periodika, die jährlich erscheinen und unser Fachgebiet berühren: Annual

Rev. of Pharmacology, Annual Rev. of Physiology, Annual Rev. of Biochemistry, Antibiotics Annual und Advances in Pharmacology and Chemotherapy. Die dort erschienenen Arbeiten wurden im folgenden nicht einzeln aufgeführt.

Sehr gute Zusammenstellungen aller Freinamen, Markennamen, Synonyma und der chemischen Formeln sind von M. Negwer („Organisch-chemische Arzneimittel und ihre Synonyma“, Akademie-Verlag, Berlin, 4. Aufl. 1971), von H. Ippen („Index Pharmacorum“, Thieme, Stuttgart 1968) und von E. E. J. Marler (Pharmacological and chemical synonyms, 5th Ed. Excerpta Medica Amsterdam 1973) herausgegeben.

Im folgenden haben wir Literatur zusammengestellt, die leicht zugänglich ist. Dabei sind keine Originalarbeiten, sondern nur Übersichtsreferate berücksichtigt worden. Auf diese Weise kann der Leser sich schnell über ein Gebiet eingehender orientieren, um dann gegebenenfalls noch auf die dort zitierten Originalarbeiten zurückzugreifen. Außerdem haben wir uns darauf beschränkt, Übersichtsarbeiten vornehmlich aus dem letzten Jahrzehnt anzugeben, ältere Originalliteratur ist jeweils in diesen Publikationen zitiert.

Die Literatur ist entsprechend der Einteilung des Buches angeordnet. Liegen für ein Kapitel mehrere Zitate vor, so sind sie alphabetisch aufgezählt.

Vegetative Organe

Vegetatives Nervensystem

Acheson, G. H.: Second symposium on catecholamines. Pharmacol. Rev. 18 (1966), 1

Bebbington, A., R. W. Blimblecombe: Muscarinic receptors in the peripheral and central nervous systems. Advanc. Drug Res. 2 (1965), 143

Blaschko, H., E. Muscholl: Catecholamines. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie Bd. 33, Springer, Berlin 1972

Bloom, B. M., I. M. Goldman: The nature of catecholamine-adenine mononucleotide interaction in adrenergic mechanism. Advanc. Drug Res. 3 (1966), 121

Botar, J.: The autonomic system. Akademiai Kiado, Budapest 1966

Cheymol, J., J. R. Boissier: Monoamine oxidase inhibitors: Relationship between pharmacological and clinical effects. Pergamon Press, Oxford 1968

- Copp, F. C.: Adrenergic neurone blocking agents. *Advanc. Drug Res.* 1 (1964), 161
- Costa, E., M. Sandler (eds.): Biological role of indolealkylamine derivatives. *Advanc. Pharmacol.* 6 (1968)
- De v. Cotten, M., S. Udenfriend, S. Spector: Regulation of catecholamine metabolism in the sympathetic nervous system. *Pharmacol. Rev.* 24 (1972) 163-434
- Cullumbine, H.: Muscarinic blocking drugs. In: Root, W. S., F. G. Hofmann: *Physiological pharmacology*. Academic Press, New York 1967
- Dengler, H. J.: Die therapeutische Anwendung β -sympathikolytischer Stoffe, Schattauer, Stuttgart 1971
- Dollery, C. T., J. W. Paterson, M. E. Conolly: Clinical pharmacology of beta-receptor-blocking drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* 10 (1969), 765
- Douglas, W. W.: Stimulus-secretion coupling: the concept and clues from chromaffin and other cells. *Brit. J. Pharmacol.* 34 (1968), 451
- Ellis, S.: Récepteurs adrénergiques impliqués dans les réponses métaboliques aux catécholamines. *Actualités pharmacol.* 25 (1972), 91-114
- Emmelin, N., U. Trendelenburg: Degeneration activity after parasympathetic or sympathetic denervation. *Ergebn. Physiol.* 66 (1972), 146-211
- Euler, U. S. von, S. Rosell, B. Uvnäs: Mechanisms of release of biogenic amines. Proceedings of an International Wenner-Gren-Center Symposium Stockholm 1965. Pergamon Press, Oxford 1966
- Ferry, C. B.: Cholinergic link hypothesis in adrenergic neuro-effector transmission. *Physiol. Rev.* 46 (1966), 3
- Fischer, H.: Vergleichende Pharmakologie von Überträgersubstanzen in tiersystematischer Darstellung. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie* Bd. 26, Springer, Berlin 1971
- Fürst, G. I.: The biochemistry of guanethidine. *Advanc. Drug Res.* 4 (1967), 133
- Garret, J.: Captation, stockage et libération des catecholamines par la médulle surrénale. *Actualités Pharmacol.* 18 (1965), 69
- Gefen, L. B., G. W. Livett: Synaptic vesicles in sympathetic neurones. *Physiol. Rev.* 51 (1971), 98
- Gersmeyer, E. F., E. C. Yasargil: *Schock- und Kollaps-Fibel*. Thieme, Stuttgart 1970
- Glowinsky, J.: Récents acquisitions sur le métabolisme cérébrale des catécholamines. *Actualités Pharmacol.* 20 (1967), 29
- Goedde, H. W., A. Doenicke, K. Altland: *Pseudocholinesterasen*. Springer, Berlin 1967
- Goldberg, L. I.: Cardiovascular and renal actions of dopamine: potential clinical applications. *Pharmacol. Rev.* 24 (1972), 1-29
- Greengard, P., E. Costa: Role of cyclic AMP in cell function. In: *Advances in Biochemical Psychopharmacology*, 3. Raven Press, New York 1970
- Harrison, T. S.: Adrenal medullary and thyroid relationship. *Physiol. Rev.* 44 (1964), 161
- Haugaard, N., M. E. Hess: Actions of autonomic drugs on phosphorylase activity and function. *Pharmacol. Rev.* 17 (1965), 27
- Havener, W. H.: *Autonomic drugs in ocular pharmacology*. Mosby, Saint Louis 1966
- Hebb, C.: Biosynthesis of acetylcholine in nervous tissue. *Physiol. Rev.* 52 (1972), 918
- Heilbronn, E., A. Winter: *Drugs and Cholinergic Mechanisms in the CNS*. Almqvist & Wiksell, Stockholm 1971
- Henning, M.: Studies on the mode of action of α -methyl dopa. *Acta Physiol. Scand.* 322, Suppl. 1969
- Holtz, P., D. Palm: Brenzkatechinamin und andere sympathicomimetische Amine. *Ergebn. Physiol.* 58 (1966), 1
- Holmstedt, B.: Les effets centraux des substances cholinomimétiques. *Actualités Pharmacol.* 23 (1970), 136
- Hornykiewicz, O.: Dopamine (3-hydroxytryptamine) and brain function. *Pharmacol. Rev.* 18 (1966), 925
- Iversen, L. L.: The inhibition of noradrenaline uptake by drugs. *Advanc. Drug Res.* 2 (1965), 1
- Iversen, L. L.: The uptake and storage of noradrenaline in sympathetic nerves. University Press, Cambridge 1967
- Iversen, L. L.: Role of transmitter uptake mechanisms in synaptic neurotransmission. *Brit. J. Pharmac.* 41 (1971), 571-591
- Iversen, L. L. (Hrsg.): *Catecholamines*. Brit. med. Bull. 29 (1973), 91-178
- Kabachnik, M., A. P. Brestkin, N. N. Godovikov, M. J. Michelson, E. V. Rozengart, V. I. Rozengart: Hydrophobic areas on the active surface of cholinesterase. *Pharmacol. Rev.* 22 (1970), 355
- Karczmar, A. G.: Pharmacology, toxicology, and therapeutic properties of anticholinesterase agents: In: Root, W. S., F. G. Hofmann: *Physiological pharmacology*. Academic Press, New York 1967
- Karczmar, A. G.: Anticholinesterase agents. *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics* Section 13, Vol. 1, Pergamon Press, Oxford 1970
- Karow, A. M., M. W. Riley, R. P. Ahlquist: Pharmacology of clinically useful β -adrenergic blocking drugs. In: *Progress in Drug Research* 15 (1971) 103, Birkhäuser-Verlag, Basel
- Kaufman, S., S. Friedman: Dopamine- β -hydroxylase. *Pharmacol. Rev.* 17 (1965), 71
- Kharkevich, D. A.: Ganglion-blocking and ganglion-stimulating agents. Pergamon Press, Oxford 1967
- Kirshner, N., S. M. Schanberg, R. M. Ferris: Molecular aspects of the storage and uptake of catecholamines. *Advanc. Drug Res.* 6 (1971), 121
- Koelle, G. B., W. W. Douglas, A. Carlsson: *Pharmacology of cholinergic and adrenergic transmission*. Pergamon Press, Oxford 1965
- Kopin, T. J.: Storage and metabolism of catecholamines: the role of monoamine oxidase. *Pharmacol. Rev.* 16 (1964), 179
- Kosman, M. E., K. R. Unna: Effects of chronic administration of the amphetamines and other stimulants on behaviour. *Clin. Pharmacol. Ther.* 9 (1968), 240
- Levi-Montalcini, R., P. U. Angeletti: Nerve growth factor. *Physiol. Rev.* 48 (1968), 534
- Longo, V. G.: Behavioural and encephalographic effects of atropine and related compounds. *Pharmacol. Rev.* 18 (1966), 965
- Malméjac, J.: Activity of the adrenal medulla and its regulation. *Physiol. Rev.* 44 (1964), 186
- Marley, E.: The adrenergic system and sympathomimetic amines. *Advanc. Pharmacol.* 3 (1964), 168
- Marley, E., B. Blackwell: Interactions of monoamine oxidase inhibitors, amines, and foodstuffs. *Advances in Pharm. a. Chemoth.* 8 (1970), 185
- Marshall, J. M.: Adrenergic innervation of the female reproductive tract: anatomy, physiology and pharmacology. *Ergebn. Physiol.* 62 (1970), 6
- Mason, D. F. J.: Ganglion-blocking drugs. In: Root, W. S., F. G. Hofmann: *Physiological pharmacology*. Academic Press, New York 1967
- Muscholl, E.: Vasoaktive körpereigene Stoffe und Pharmaka mit peripherem Angriffspunkt. *Arch. Ohr-, Nas.-u. Kehlk.-Heilk.* 188 (1967), 84
- Muscholl, E., K. H. Rahn: Adrenerge α - und β -Rezeptoren und ihre spezifischen Hemmstoffe. *Klin. Wschr.* 46 (1968), 9
- Muscholl, E.: Pharmakologische Grundlagen der Rezeptorenblockade. *Anästhesie und Wiederbelebung*. 56 (1972), 17.
- Patel, A. R., A. Burger: 3,4-Dihydroxyphenylalanine and related compounds. *Fortschr. Arzneimittelforsch.* 9 (1966), 223
- Patil, P. N., J. B. La Pidus: Stereoisomerism in adrenergic drugs. *Ergebnisse der Physiologie* 66 (1972), 213
- Pohorecky, L. A., R. J. Wurtman: Adrenocortical control of epinephrine synthesis. *Pharmacol. Rev.* 23 (1971), 1
- Pratesi, P., E. Grana: Structure and activity at adrenergic receptors of catecholamines and certain related compounds. *Advanc. Drug Res.* 2 (1965), 127
- Rand, M. J., A. Stafford: Cardiovascular effects of choline esters.

- In: Root, W. S., F. G. Hofmann: *Physiological pharmacology*. Academic Press, New York 1967
- Rubin, R. P.: The role of calcium in the release of neurotransmitter substances and hormones. *Pharmacol. Rev.* 22 (1970), 389
- Schmitt, H.: Actions des alpha-sympathomimétiques sur les structures nerveuses. *Actualités pharmacol.* 24 (1972), 93
- Van der Schoot, J. B., C. R. Creveling: Substrates and inhibitors of dopamine- β -hydroxylase. *Advanc. Drug Res.* 2 (1965), 47
- Schümann, H. J., G. Kroneberg (ed.): *New aspects of storage and release of catecholamines*. Springer, Berlin 1970
- Smith, A. D.: Subcellular localisation of noradrenaline in sympathetic neurons. *Pharmacological Reviews* 24 (1972), 435
- Stone, C. A., C. C. Porter: Biochemistry and pharmacology of methyldopa and some related structures. *Advanc. Drug Res.* 4 (1967), 71
- Thoenen, H.: *Bildung und funktionelle Bedeutung adrenerger Ersatztransmitter*. Springer, Berlin 1970
- Triggle, D. J.: *Neurotransmitter-Receptor Interactions*. Academic Press, London 1971
- Triggle, D. J.: Chemical aspects of the autonomic nervous system. Academic Press, London 1965
- Volle, R. L.: Modifications by drugs of synaptic mechanisms in autonomic ganglia. *Pharmacol. Rev.* 18 (1966), 839
- Volle, R. L.: Muscarinic and nicotinic stimulant actions at autonomic ganglia. *Internat. Encyclop. of Pharmacol. Soc. Bd. XII/1*. Pergamon Press, Oxford 1966
- Zaimis, E.: La sympathectomie immunologique, ses applications à la pharmacologie. *Actualités Pharmacol.* 20 (1967), 191
- Van Zwieten, P. A.: Pharmakologische und biochemische Wirkung von Hydralazin und Dihydralazin. *Arzneimittel-Forsch.* 18 (1968), 79
- ### Glatte Muskulatur
- Berde, B., R. A. Boissonnas: Basic pharmacological properties of synthetic analogues and homologues of the neurohypophyseal hormones. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXIII, 802. Springer, Berlin 1968
- Bergström, S., L. A. Carlson, J. R. Weeks: The prostaglandins: A family of biologically active lipids. *Pharmacol. Rev.* 20 (1968), 1
- Bergström, S. (Hrsg.): *International Conference on Prostaglandins (Advances in Biosciences)*. Pergamon Press - Vieweg, Oxford-Braunschweig 1973
- Betz, E., R. Wüllenweber: *Pharmakologie der lokalen Gehirndurchblutung*. Ärztliche Forschung, Beiheft 1969. Werk-Verlag Banaschewski, München 1969
- Bevan, J. A., R. F. Furchgott, R. A. Maxwell, A. P. Somlyo: Physiology and pharmacology of vascular neuroeffector system. *Symp. on the Physiology and Pharmacology of Vascular Neuroeffector Systems*, Interlaken, July 1969. Karger, Basel 1971
- Böck, K. D.: Angiotensin. *Pharmakologie und klinische Anwendung*. Hüthig, Heidelberg 1965
- Bohr, D. F.: Electrolytes and smooth muscle contraction. *Pharmacol. Rev.* 16 (1964), 85
- Bülbring, E.: *Pharmacology of smooth muscle*. Pergamon Press, Oxford 1964
- Bülbring, E., A. Brading, A. W. Jones, T. Tomita: *Smooth muscle*. Arnold, London 1970
- Carpi, A.: Pharmacology of the cerebral circulation. *Internat. Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*. Sect. 33, Vol. 1. Pergamon Press, Oxford 1972
- Erdős, E. G.: Hypotensive Peptides: Bradykinin, Kallidin and Eledoisin. *Advanc. Pharmacol.* 4 (1966), 1
- Erdős, E. G., N. Back, F. Sicuteri, A. F. Wilde: *Hypotensive peptides*. Springer, Berlin 1966
- von Euler, U. S.: Prostaglandins. *Clin. Pharmacol. Ther.* 9 (1968), 228
- Frey, E. K., H. Kraut, E. Werle: *Das Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitoren*. Enke, Stuttgart 1968
- Garattini, S., L. Valzelli: *Serotonin*. Elsevier, Amsterdam 1965
- Godfraind, T., A. Kaba: The role of calcium in the action of drugs on vascular smooth muscle. *Arch. int. Pharmacol.* 196, Suppl., 1972
- Gross, F.: Angiotensin. In: *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics* 72, 3. Pergamon Press, Oxford 1971
- Himwich, H. E., W. A. Himwich: *Biogenic amines*. Elsevier, Amsterdam 1964
- Horton, E. W.: Prostaglandine. In: *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics* 72, 1. Pergamon Press, Oxford 1971
- Horton, E. W.: *Prostaglandine*. Springer, Berlin 1972
- Jung, H.: *Methoden der pharmakologischen Geburtserleichterung und Uterus-Relaxation*. Thieme, Stuttgart 1972
- Kahlson, G., E. Rosengren: Histamine: Entering Physiology. *Experientia* 28 (1972), 993-1128
- Kahlson, G., E. Rosengren: New approaches to the physiology of histamine. *Physiol. Rev.* 48 (1968), 155
- Kosterlitz, H. W.: Effects of choline esters on smooth muscle and secretions. In: Root, W. S., F. G. Hofmann: *Physiological pharmacology*. Academic Press, New York 1967
- Kosterlitz, H. W., G. M. Lees: Pharmacological analysis of intrinsic intestinal reflexes. *Pharmacol. Rev.* 16 (1964), 301
- Lembeck, F., G. Zetler: Substance P. In: *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics* 72, 2. Pergamon Press, Oxford 1971
- Lippert, T. H.: Die Prostaglandine im reproduktiven System. *Dtsch. med. Wschr.* 21 (1971), 916
- Lorenz, W., K. Pfleger: Stoffwechsel und physiologische Funktion von Histamin im Magen. *Klin. Wschr.* 46 (1968), 57
- Mantagazza, P., E. W. Horton: Prostaglandins, amines, peptides. Academic Press, New York 1969
- Mellander, S., B. Johansson: Control of resistance, exchange, and capacitance functions in the peripheral circulation. *Pharmacol. Rev.* 20 (1968), 117
- Munsick, R. A.: The effect of neurohypophyseal hormones and similar polypeptides on the uterus and other extravascular smooth muscle tissue. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXIII, 443. Springer, Berlin 1968
- Muscholl, E.: Vasoaktive körpereigene Stoffe und Pharmaka mit peripherem Angriffspunkt. *Arch. Ohr.-, Nas.- u. Kehlk.-Heilk.* 188 (1967), 84
- Oates, J. A., T. C. Butler: Pharmacologic and endocrine aspects of carcinoid syndrome. *Advanc. Pharmacol.* 5 (1967), 109-128
- Paasonen, M. K.: Release of 5-hydroxytryptamine from blood platelets. *J. Pharm. Pharmacol.* 17 (1965), 681
- Peart, W. S.: The renin-angiotensin system. *Pharmacol. Rev.* 17 (1965), 143
- Pepys, J., A. W. Frankland: *Disodium cromoglycate in allergic airways disease*. Butterworth, London 1970
- Pickles, V. R.: The prostaglandins. *Biol. Rev.* 42 (1967), 614
- Pickles, V. R.: Prostaglandins. *Nature* 224 (1969), 221
- Pinkerton, J. H. M.: *Advances in oxytocin research*. Pergamon Press, London 1964
- Raab, W., E. Kaiser: Enzymatische Vorgänge bei der Pathogenese allergischer Reaktionen. *Klin. Wschr.* 43 (1965), 345
- Rudinger, J.: Oxytocin, vasopressin and their structural analogues. Pergamon Press, Oxford 1964
- Rudinger, J., I. Krejci: Antagonists of the neurohypophyseal hormones. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXIII, 748. Springer, Berlin 1968
- Samuelsson, B.: Die Prostaglandine. *Angew. Chemie* 77 (1965), 445
- Schachter, M. (Hrsg.): *Histamin und antihistamines*. *Int. Encyclopedia of Pharmacology and Ther.* Sect. 74. Pergamon Press, Oxford 1973
- Schachter, M.: Kallikreins and kinins. *Physiol. Rev.* 49 (1969), 509

- Schatzmann, H. J.: Erregung und Kontraktion glatter Vertebratenmuskeln. *Ergebn. Physiol.* 55 (1964), 29
- Schild, H. O.: *Immunopharmacology*. Pergamon Press, Oxford 1968
- Schröder, E., R. Hempel: Bradykinin, kallidin and their synthetic analogues. *Experientia (Basel)* 20 (1964), 529
- Schwartz, J.: Rénine et angiotensine. *Actualités Pharmacol.* 27 (1968), 41
- Seelig, H. P.: Gastrin. Bildungsstätte, Struktur, Inaktivierung und Abbau. *Dtsch. med. Wschr.* 3 (1972), 87–89
- Somlyo, A. P., A. V. Somlyo: Vascular smooth muscle. I. Normal structure, pathology, biochemistry and biophysics. *Pharmacol. Reviews* 20 (1968), 197
- Stürmer, E., A. Fanchamps: Eledoisin; Pharmakologie, klinisch-experimentelle und vorläufige therapeutische Erfahrungen. *Dtsch. med. Wschr.* 90 (1965), 1012
- Vander, A. J.: Control of renin release. *Physiol. Rev.* 47 (1967), 4
- Vergroesen, A. J., P. Gans, J. J. Gottenbos, F. ten Hoor: Prostaglandine in der Klinik. *Klin. Wschr.* 49 (1971), 889–895
- Werning, C., W. Siegenthaler: Prostaglandine und Niere, *Dtsch. med. Wschr.* 95 (1970), 2345
- Wynn, R. M.: Cellular biology of the uterus. North-Holland Publ., Amsterdam 1967
- Anhang: Therapie der Hypertonie**
- Arnold, O. H.: Therapie der arteriellen Hypertonie. Springer, Berlin 1970
- Arnold, O. H.: Die medikamentöse Therapie der arteriellen Hypertonie. *tägl. praxis* 13 (1972), 117–122
- Cier, J. F.: Les diurétiques sulfamidés dans l'hypertension rénale expérimentale. *Actualités Pharmacol.* 17 (1964), 41
- Conolly, M. E.: Catapres in hypertension. Butterworth, London 1970
- Dollery, C. T.: Drugs and the regulation of the blood pressure. In: Fulton, W. F. M.: *Modern trends in pharmacology and therapeutics*. Butterworth, London 1967
- Dustan, H. P., I. H. Page: Renovaskulärer Hochdruck. *Internist (Berl.)* 9 (1968), 110
- Freis, E. T.: Multiclinic trials in hypertension. In: *Clinical pharmacology*. Pergamon Press, Oxford 1966
- Genest, J., E. Koiw: Hypertension. *Proc. of the International Symp., Mont-Gabriel* 1971. Springer, Berlin 1972
- Giono-Barber, H.: Quelques aspects de la physiopathologie et de la pharmacologie de l'hypertension artérielle. *Actualités Pharmacol.* 19 (1966), 227
- Gross, F.: *Antihypertensive therapy*. Springer, Berlin 1966
- Heilmeyer, L., H. J. Holtmeier, E. Pfeiffer: Hochdrucktherapie. Thieme, Stuttgart 1968
- Hunyor, N., L. Hansson, T. S. Harrison, S. W. Hoobler: Effects of clonidine withdrawal: possible mechanisms and suggestions for management. *British Medical J.* 2 (1973), 209–211
- Schlittler, E.: Contribution à la recherche des médicaments antihypertenseurs. *Actualités Pharmacol.* 20 (1967), 169
- Schlittler, E.: *Antihypertensive agents*. Academic Press, New York 1967
- Wilson, W. R.: Antihypertensive agents: general considerations. In: *Clinical pharmacology*. Pergamon Press, Oxford 1966
- van Zwieten, P. A.: The central action of antihypertensive drugs, mediated via central α -receptors. *J. Pharm. Pharmacol.* 25 (1973), 89–95
- Herz**
- Berne, R. M.: Regulation of coronary blood flow. *Physiol. Rev.* 44 (1964), 1
- Bing, R. J.: Cardiac metabolism. *Physiol. Rev.* 45 (1965), 171
- Bogaert, M. G.: Organic nitrates in angina pectoris. *Arch. int. Pharmacod.* 196, Suppl. 1972
- Brady, A. J.: Active state in cardiac muscle. *Physiol. Rev.* 48 (1968), 570
- Braunwald, E.: Symposium on cardiac arrhythmias. *Amer. J. Med.* 37 (1964), 665
- Charlier, R.: *Antianginal Drugs*. Handbuch der experimentellen Pharmakologie Bd. 31. Springer, Berlin 1971
- Coraboeuf, E., E. Deroubaix: Courants ioniques transmembranaires dans les cellules cardiaques: applications à la pharmacologie. *Actualités pharmacol.* 24 (1972), 153
- Chung, E. K.: Digitalis intoxication. *Excerpta Medica Foundation*, Amsterdam 1969
- Evans, J. R.: Structure and function of heart muscle. *Amer. Heart Assoc. New York* 1964
- Fleckenstein, A., H. J. Döring, H. Kammermeier: Einfluß von Beta-Rezeptorenblockern und verwandten Substanzen auf Erregung, Kontraktion und Energiestoffwechsel der Myokardfaser. *Klin. Wschr.* 46 (1968), 7
- Friedberg, C. K.: Current status of drugs in cardiovascular disease. Grune & Stratton, New York 1969
- Glynn, J. M.: The action of cardiac glycosides on ion movements. *Pharmacol. Rev.* 16 (1964), 381
- Godfraind, T.: L'action biphasique des glucosides cardiotoniques. *Actualités Pharmacol.* 17 (1964), 237
- Greeff, K., H. Bahrmann, H. F. Bentke, D. Haan, H. Kreuzer: Probleme der klinischen Prüfung herzwirksamer Glykoside. Steinkopff, Darmstadt 1973
- Harris, P., L. Opie: Calcium and the heart. Academic Press, London 1971
- Hay, D. R.: Treatment of heart failure. *Drugs*, 5 (1973), 318–331
- Hochrein, H.: Herzinsuffizienz und Myocard-Stoffwechsel. *Arzneimittel-Forsch.* 10 (1965), 14
- Hochrein, H.: Der myokardiale Energiemangel bei Überlastung als Ursache der Herzinsuffizienz. *Ärzt. Forsch.* 7 (1968), 217
- Janssen, P. A. J.: Pharmacologie et effets cliniques de la lidoflazine. *Actualités Pharmacol.* 23 (1970), 136
- Judah, J. D., K. Ahmed: The biochemistry of sodium transport. *Biol. Rev.* 39 (1964), 160
- Kaufmann, G.: Digitalisbedingte Arrhythmien und Diphenylhydantoin. Huber, Bern 1972
- Klaus, W.: Neuere Aspekte über den Wirkungsmechanismus der Herzglykoside. *Z. naturwiss.-medizinische Grundlagenforsch.* 2 (1964), 43
- Kones, R. J., J. H. Philips: Glucagon: Present status in cardiovascular disease. *Clin. Pharmacol. Ther.* 12 (1971), 427
- Krayer, O.: *Pharmacology of cardiac function*. Pergamon Press, Oxford 1964
- Krebs, R.: Zur Beeinflussung des myokardialen Sauerstoffverbrauches durch positiv inotrop wirkende Substanzen. *Dtsch. med. Wschr.* 95 (1970), 2037
- Langer, G. A.: Ion fluxes in cardiac excitation and contraction and their relation to myocardial contractility. *Physiol. Rev.* 48 (1968), 708
- Lüllmann, H., P. A. van Zwieten: The kinetic behaviour of cardiac glycosides in vivo, measured by isotope techniques. *J. Pharm. Pharmacol.* 21 (1969), 1
- Lüllmann, H., T. Peters, K. U. Seiler: Über die Verteilung und Biotransformation verschiedener Herzglykoside. *Dtsch. med. Wschr.* 96 (1971), 1018
- Lüllmann, H., Th. Peters: Cardiac glycosides and contractility. *Adv. Cardiol.* 12 (1974), 174–182
- Marks, B. H., A. M. Weissler: Basic and clinical pharmacology of digitalis. Thomas, Springfield 1972
- Mason, D. T., E. Braunwald: Mechanisms of action and therapeutic use of cardiac drugs. In: Fulton, W. F. M.: *Modern trends in pharmacology and therapeutics*. Butterworth, London 1967
- Mason, D. T., J. F. Spann, R. Zelis, E. A. Amsterdam: The clinical pharmacology and therapeutic applications of the antiarrhythmic drugs. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11 (1970), 460
- Mason, D. T., A. N. DeMaria, E. A. Amsterdam, R. Zelis, R. A. Massumi: Antiarrhythmic agents: Therapeutic considerations. *Drugs* 5 (1973), 292–317
- McGregor, M.: Drugs for treatment of angina pectoris. In: *Clinical pharmacology*. Pergamon Press, Oxford 1966

- Modell, W.: Clinical pharmacology of digitalis materials. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966
- Repke, K.: Biochemie und Klinik der Digitalis. *Internist* 8 (1966), 418
- Schröder, R., K. Greeff (Hrsg.): Aktuelle Digitalisprobleme. Urban & Schwarzenberg, München 1972
- Sobel, B. E., S. E. Mayer: Cyclic adenosine monophosphate and cardiac contractility. *Circulation Research* 32 (1973), 407-414
- Storstein, O. (Ed.): Symposium on digitalis. Gyldendal Norsk Forlag, Oslo 1973
- Strauss, H. C., J. T. Bigger, A. L. Basset, B. F. Hoffman: Actions of diphenylhydantoin on the electrical properties of isolated rabbit and canine atria. *Circulat. Res.* 23 (1968), 463
- Szekeres, L.: L'effet antiarrhythmique. *Actualités Pharmacol.* 19 (1966), 149
- Szekeres, L., J. Gy. Papp: Antiarrhythmic compounds. *Progr. Drug Res.* Birkhäuser, Basel 1968
- Szekeres, L., Gy. J. Papp: Experimental cardiac arrhythmias and antiarrhythmic drugs. Akademiai Kiado, Budapest 1971
- Taylor, S. H., P. A. Majid: Insulin and the heart. *Molecular Cellular Cardiology* 2 (1971), 293-317
- Thorp, R. H., L. B. Cobbin: Cardiac stimulant substances. Academic Press, New York 1967
- Winbury, M. M.: Experimental approaches to the development of antianginal drugs. *Advanc. Pharmacol.* 3 (1964), 2

Blut

Anämien

- Beal, R. W.: Haematinics. I: Patho-physiological and clinical aspects. *Drugs* 2 (1971), 190
- Beal, R. W.: Haematinics. II: Clinical, pharmacological, and therapeutic aspects. *Drugs* 2 (1971), 207
- Castle, W. B.: Treatment of pernicious anemia: Historical aspects. *Clin. Pharmacol. Ther.* 7 (1966), 147
- Crichton, R.: Struktur und Funktion von Ferritin. *Angewandte Chemie* 85 (1973), 53-98
- Forth, W., W. Rummel: Iron absorption. *Physiol. Rev.* 53 (1973), 724-792
- Johns, D. G., J. R. Bertino: Foliates and megaloblastic anemia: A review. *Clin. Pharmacol. Ther.* 6 (1965), 372
- Stokstad, E. L. R., J. Koch: Folic acid metabolism. *Physiol. Rev.* 47 (1967), 1
- Weissbach, H., H. Dickerman: Biochemical role of vitamine B₁₂. *Physiol. Rev.* 45 (1965), 80
- Wilmanns, W.: Die Bedeutung von Folsäure und Vitamin B₁₂ für den Zellstoffwechsel. *Dtsch. Wschr.* 89 (1964), 2093

Blutgerinnung

- Born, G. V. R.: Les plaquettes dans la thrombogénèse. Mécanisme et inhibition de l'aggrégation des plaquettes. *Actualités Pharmacol.* 18 (1965), 17
- Born, G. V. R.: Drugs in relation to blood coagulation, haemostasis and thrombosis. Pergamon Press, Oxford 1968
- Brogden, R. N., T. M. Speicht, G. S. Avery: Streptokinase: a review of its clinical pharmacology, mechanism of action and therapeutic use. *Drugs* 5 (1973), 357-445
- Coon, W. W., P. W. Willis: Some side effects of heparin, heparinoids and their antagonists. *Clin. Pharmacol. Ther.* 7 (1966), 379
- Coon, W. W., P. W. Willis: Some aspects of the pharmacology of oral anticoagulants. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11 (1970), 312
- Crone, C., N. A. Lassen: Capillary permeability. Alfred Benzon Symposium II. Munksgaard, Kopenhagen 1970
- Gastpar, H.: Physiologische Bedeutung und pharmakologische Wirkungen des Heparins. Schattauer, Stuttgart 1965
- Laki, K., J. A. Gladner: Chemistry and physiology of the fibrinogen-fibrin transition. *Physiol. Rev.* 44 (1964), 127

- Laki, K.: Fibrinogen. Dekker, New York 1968
- Leroux, M. E.: Fibrinolyse et thrombolyse. *Actualités Pharmacol.* 18 (1965), 175
- Markwardt, F. (Hrsg.): Anticoagulantien. Handbuch exp. Pharmacol. Bd. 27. Springer, Berlin 1971
- Markwardt, F., H. Landmann, H.-P. Klöcking: Fibrinolytika und Antifibrinolytika. Fischer, Jena 1972
- McNicol, G. P., A. S. Douglas: Fibrinolytic mechanisms and present trends in the therapeutic use of fibrinolytic agents and of fibrinolytic inhibitors. In: Fulton, W. F. M.: Modern trends in pharmacology and therapeutics. Butterworth, London 1967
- Ogston, D., A. S. Douglas: Anticoagulant and thrombolytic drugs. I: Patho-physiological and pharmacological aspects. *Drugs* 1 (1971), 228-246
- Ogston, D., A. S. Douglas: Anticoagulant and thrombolytic drugs. II: Clinical aspects. *Drugs* 4 (1972), 303
- O'Reilly, R. A., P. M. Aggeler: Determinants of the response to oral anticoagulant drugs in man. *Pharmacol. Rev.* 22 (1970), 35
- Owren, Z. A., H. Stormorken: The mechanism of blood coagulation. *Ergeb. Physiologie* 68 (1973), 1-54
- Renk, E., W. G. Stoll: Orale Antikoagulantien. *Progr. Drug Res.* Birkhäuser, Basel 11 (1968), 226-355
- Schor, J. M. (ed.): Chemical control of fibrinolysis-thrombolysis. Wiley, New York 1970
- Stafford, J. L.: Fibrinolysis. *Brit. Med. Bull.* 20 (1964), 171
- Weiner, M.: The evaluation of anticoagulant therapy in man. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966
- Zuckschwerdt, L., H. R. Thies: Nebenwirkungen und Blutungen bei Antikoagulantien und Fibrinolytika. Schattauer, Stuttgart 1965

Blutersatzmittel

- Ahnefeld, F. W., M. Halmagyi, K. Überla: Untersuchungen zur Bewertung kolloidaler Volumenersatzmittel. *Anaesthesist* 14 (1965), 137
- Gruber, N. F.: Blutersatz. Springer, Berlin 1968
- Horatz, K.: Plasmasersatzpräparate auf Gelatinebasis. Thieme, Stuttgart 1968
- Marshall, R. J., T. D. Darcy: Shock. Pharmacological principles in treatment. Thomas, Springfield 1966
- Weissel, W., M. Schoog, E. Winkler: Polyvinylpyrrolidone (PVP), its diagnostic, therapeutic and technical application and consequences thereof. *Arzneim.-Forsch.* 21 (1971), 1469

Lipidspiegel im Blut

- Adams, C. W. M.: Arteriosclerosis in man, other mammals and birds. *Biol. Rev.* 39 (1964), 372
- Benze, W. L., R. Hess, G. de Stevens: Hypolipidemic agents. *Fortschr. Arzneimittelforsch.* 13 (1969), 217
- Goodman, W. S.: Cholesterol ester metabolism. *Physiol. Rev.* 45 (1965), 747
- Jones, R. L. (ed.): Atherosclerosis. Springer, Berlin 1970
- Oliver, M. F.: Control of hyperlipidaemia. In: Fulton, W. F. M.: Modern trends in pharmacology and therapeutics. Butterworth, London 1967
- Olson, J. A.: The biosynthesis of cholesterol. *Ergeb. Physiol.* 56 (1965), 173

Niere und Elektrolyte

- Anderton, J. L., P. Kincaid-Smith: Diuretics. I: Physiological and pharmacological considerations. *Drugs* 1 (1971), 54-81
- Anderton, J. L., P. Kincaid-Smith: Diuretics. II: Clinical considerations. *Drugs* 1 (1971), 141-165
- Beyer, K. H., V. Trcka: Salt and water balance. Pergamon Press, Oxford 1968

- Bole, H.-D., B. Lüderitz, G. Riecker: Der allgemeine Kaliummangel. *Klin. Wschr.* 49 (1971), 306–313
- Cafruny, E. J.: The site and mechanism of action of mercurial diuretics. *Pharmacol. Rev.* 20 (1968), 89
- Edwards, K. D. G. (Hrsg.): Drugs affecting kidney function and metabolism. *Progress in Biochemical Pharmacology*, 7. Karger, Basel 1972
- Fourman, P.: Magnesium in therapeutics. In: Fulton, W. F. M.: *Modern trends in pharmacology and therapeutics*. Butterworth, London 1967
- Füllgraf, G.: Xanthinderivate als Diuretica. *Handbuch der exp. Pharmakologie XXIV*. Springer, Berlin 1969
- Goldberg, M.: The physiology and pathophysiology of diuretic agents. In: Fulton, W. F. M.: *Modern trends in pharmacology and therapeutics*. Butterworth, London 1967
- Halmagyi, M.: Veränderungen des Wasser- und Elektrolythaushaltes durch Osmotherapeutika. Springer, Berlin 1970
- Heidenreich, O.: Quecksilberhaltige Diuretica. *Handbuch der exp. Pharmakologie XXIV*. Springer, Berlin 1969
- Herken, H.: Pseudo-Antialdosterone. *Handbuch der exp. Pharmakologie XXIV*. Springer, Berlin 1969
- Herken, H.: Aldosteron-Antagonisten. *Handbuch der exp. Pharmakologie XXIV*. Springer, Berlin 1969
- Hermes, W.: Die Auswirkungen von Störungen des Elektrolythaushaltes auf Struktur und Funktion der Nieren. *Klin. Wschr.* 45 (1967), 1169–1180
- Hierholzer, K., K. J. Ullrich: Grundzüge der Nierenphysiologie, *Handbuch der exp. Pharmakologie XXIV*. Springer, Berlin 1969
- Klaus, W., H. Lüllmann: Calcium als intracelluläre Überträger-substanz und die mögliche Bedeutung dieses Mechanismus für pharmakologische Wirkungen. *Klin. Wschr.* 42 (1964), 253
- Kramer, K., H. Schwiegl, K. Thureau, H. Jahrmärker: Renaler Transport und Diuretica. *International Symposium Feldafing* 1968. Springer, Berlin 1969
- Königstein, R. P.: Diabetes mellitus und Saluretika. Thieme, Stuttgart 1967
- Lant, A. F., G. M. Wilson: The evaluation of diuretics in man. In: *Clinical pharmacology*. Pergamon Press, Oxford 1966
- Maren, T. H.: Carbonic anhydrase: chemistry, physiology, and inhibition. *Physiol. Rev.* 47 (1967), 4
- Maren, T. H.: Renal Carbonic anhydrase and the pharmacology of sulfonamide inhibitors. *Handbuch der exp. Pharmakologie XXIV*. Springer, Berlin 1969
- Peters, G., F. Roch-Ramel: Ethacrynic acid and related drugs. *Handbuch der exp. Pharmakologie XXIV*. Springer, Berlin 1969
- Peters, G., F. Roch-Ramel: Furosemide. *Handbuch der exp. Pharmakologie XXIV*. Springer, Berlin 1969
- Peters, G., F. Roch-Ramel: Thiazide diuretics and related drugs. *Handbuch der exp. Pharmakologie XXIV*. Springer, Berlin 1969
- Reidenberg, M. M.: Renal function and drug action. Saunders, Philadelphia 1971
- Senft, G.: Beeinflussung hormonaler und enzymatischer Regulation des Kohlenhydratstoffwechsels bei Anwendung von Benzothiadiazinen. *Internist* 7 (1966), 426
- Senft, G.: Inhibitors of biosynthesis of corticosteroids as diuretics. *Handbuch der exp. Pharmakologie XXIV*. Springer, Berlin 1969
- Senft, G.: Glucocorticoids as diuretic agents. *Handbuch der exp. Pharmakologie XXIV*. Springer, Berlin 1969
- Simpson, L. L.: The role of calcium in neurohumoral and neurohormonal extrusion processes. *J. Pharm. Pharmacol.* 20 (1968), 889
- Starke, K.: Beziehungen zwischen dem Renin-Angiotensin-System und dem vegetativen Nervensystem. *Klin. Wschr.* 50 (1972), 1069–1081
- Skou, J. C.: Enzymatic basis for active transport of Na⁺ and K⁺ across cell membrane. *Physiol. Rev.* 45 (1965), 596
- Taylor, W. H.: Fluid therapy and disorders of electrolyte balance. Blackwell, Oxford 1965
- Thorn, N. A.: The influence of the neurohypophyseal hormones and similar polypeptides on the kidneys. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXXIII, 372. Springer, Berlin 1968
- Thureau, K., P. Deetjen: Allgemeine Grundlagen der Nierenfunktion. In: *Handbuch der Kinderheilkunde*, Bd. VII. Springer, Berlin 1966
- Truniger, B.: Wasser- und Elektrolythaushalt. Thieme, Stuttgart 1971
- Werning, C., W. Siegenthaler: Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System in pathophysiologischer Sicht. *Klin. Wschr.* 47 (1969), 1247
- Williams, P. C.: Hormones and the kidney. Academic Press, London 1964
- Windhager, E. E., G. Giebisch: Electrophysiology of the nephron. *Physiol. Rev.* 45 (1965), 214

Verdauungskanal

- Brown, H. W.: Anthelmintics, new and old. *Clin. Pharmacol. Ther.* 10 (1969), 5
- Cavier, R. (Hrsg.): Chemotherapy of helminthiasis. *Int. Encyclop. Pharmacol. Ther. Sect. 64*, Vol 1. Pergamon Press, Oxford 1973
- Clegg, H.: Laxatives and purgatives. To-day's drugs. British Medical Association, London 1964
- Cooksley, W. G. E., L. W. Powell: Drug metabolism and interaction with particular reference to the liver. *Drugs* 2 (1971), 177–254
- Cuckler, A. C., K. C. Mezey: The therapeutic efficacy of thiabendazole for helminthic infections in man (a literature review). *Arzneimittel-Forsch.* 16 (1966), 411
- Mansour, T. E.: The pharmacology and biochemistry of parasitic helminths. *Advanc. Pharmacol.* 3 (1964), 129
- Orlandi, F., A. M. Jezequel: Liver and Drugs. Academic Press, London 1972
- Robson, J. M., F. M. Sullivan: A Symposium on carbonoxolone sodium. Butterworth, London 1968
- Saz, H. J., E. Bueding: Relationship between anthelmintic effects and biochemical and physiological mechanisms. *Pharmacol. Rev.* 18 (1966), 871
- Seelig, H. P.: Gastrin. Thieme, Stuttgart 1972
- Zimmerman, H. J.: Drug-induced hepatic injury, in: *Hypersensitivity to drugs* I. Samter, M., C. W. Parker (Hrsg.) *Int. Encyclop. Pharmacol. and Ther.* 75. Pergamon Press, Oxford 1972

Motorisches System

- Birdwood, G. F. B., S. S. B. Gilder, C. A. S. Wink: Parkinson's Disease. Academic Press, London 1971
- Brogen, R. M., T. M. Speight, G. S. Avery: Levodopa: A review of its pharmacological properties and therapeutic uses with particular reference to Parkinsonism. *Drugs* 2 (1971), 262
- Calne, D. B., J. L. Reid: Antiparkinsonian Drugs: Pharmacological and therapeutic aspects. *Drugs* 4 (1972), 49–74
- Desmedt, J. E.: Problèmes physiopathologiques posés par le myasthenie grave. *Actualités Pharmacol.* 20 (1967), 201
- Donahoe, H. B., K. K. Kimura: Antiparkinsonian centrally acting skeletal muscle relaxants. In: *Burger, A.: Drugs affecting the central nervous system*. Dekker, New York 1968
- Elmqvist, D.: Neuromuscular transmission with special references to myasthenia gravis. *Acta Scand. Physiol-Suppl.* 64 (1965), 249
- Friedmann, A. H., G. M. Everett: Pharmacological aspects of parkinsonism. *Advanc. Pharmacol.* 3 (1964), 83

- Gergely, J.: Biochemistry of muscle contraction. Retina Foundation, Institute of Biological and Medical Sciences Monographs and Conferences, Bd. II. Churchill, London 1964
- Grob, D.: Neuromuscular blocking drugs. In: Root, W. S., F. G. Hofmann: Physiological pharmacology. Academic Press, New York 1967
- Hornykiewicz, O.: Dopamine (3-Hydroxy-tryptamine) and brain function. *Pharmacol. Rev.* 18 (1966), 925
- Hornykiewicz, O.: Gegenwärtiger Stand der biochemisch-pharmakologischen Erforschung des extrapyramidal-motorischen Systems. *Pharmakopsychiatrie* 1 (1968), 6
- Hubbard, J. I.: Microphysiology of vertebrate neuromuscular transmission. *Physiol. Rev.* 53 (1973), 674-723
- Kao, C. Y.: Tetrodotoxin, saxitoxin and their significance in the study of excitation phenomena. *Pharmacol. Rev.* 18 (1966), 997
- Katz, B.: Nerv, Muskel und Synapse. Thieme, Stuttgart 1971
- Khromov-Borisov, N. V., M. J. Michelson: The mutual disposition of choline-receptors of locomotor muscles, and the changes in their disposition in the course of evolution. *Pharmacol. Rev.* 18 (1966), 1051
- Martin, A. R.: Quantal nature of synaptic transmission. *Physiol. Rev.* 46 (1966), 1
- Matthew, P. B. C.: Muscle spindles and their motor control. *Physiol. Rev.* 44 (1964), 219
- McDowell, F.: Drugs for the treatment of epilepsy and parkinsonism. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966
- Pletscher, A., G. Bartholini: Le métabolisme de la dopa en rapport avec la thérapeutique du syndrome de parkinson. *Actualités pharmacol.* 24 (1972), 27
- Quastel, J. H.: Molecular transport at cell membrane. *Proc. roy. Soc. (B)* 163 (1965), 169
- Sandow, A.: Excitation-contraction coupling in skeletal muscle. *Pharmacol. Rev.* 17 (1965), 265
- Simon, K.: Magnesium. Wissenschaftl. Verlagsges., Stuttgart 1967
- Skou, J. C.: Enzymatic basis for active transport of Na⁺ and K⁺ across cell membrane. *Physiol. Rev.* 45 (1965), 3
- Speight, T. M., G. S. Avery: Pancuronium bromide: A review of its pharmacological properties and clinical application. *Drugs*, 4 (1972), 163-226
- Taylor, D. B., O. A. Nedergaard: Relation between structure and action of quaternary ammonium neuromuscular blocking agents. *Physiol. Rev.* 45 (1965), 523
- Thomas, K. B.: Curare, its history and usage. Pitman, London 1964
- Waser, P. G.: Autoradiographic investigations of cholinergic and other receptors in the motor endplate. *Advanc. Drug Res.* 3 (1966), 81
- Eichenberger, E.: Fieber und endogene Hyperthermie durch pharmakologische, immunologische und physikalische Maßnahmen. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, XV Springer, Berlin 1966
- Einstein, S.: Methadone maintenance. Marcel Dekker, New York 1971
- Foldes, F. F.: Narcotics and narcotic antagonists. Thomas, Springfield 1964
- Foldes, F. F., M. Sherdlow, E. S. Siker: Morphinartige Analgetika und ihre Antagonisten. Springer, Berlin 1968
- Garattini, S., M. N. G. Dukes: Non-steroidal antiinflammatory drugs. Excerpta medica foundation. Amsterdam 1965
- Gravenstein, J. S.: Evaluation of level anesthetics in man. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966
- Gutman, A. B.: Uricosuric drugs, with special reference to probenecid and sulfinpyrazone. *Advanc. Pharmacol.* 4 (1966), 91
- Herz, A., H.-J. Teschemacher: Activities and sites of antinociceptive action of morphine-like analgesics. *Advanc. Drug Res.* 6 (1971), 79
- Hoffmeister, F.: Tierexperimentelle Untersuchungen über den Schmerz und seine pharmakologische Beeinflussung. Cantor, Aulendorf 1968
- Houde, R. W., S. L. Wallenstein, W. T. Beaver: Evaluation of analgesics in patients with cancer pain. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966
- Janssen, P. A. B., C. A. M. van den Eycken: The chemical anatomy of potent morphine-like analgesics. In: Burger, A.: Drugs affecting the central nervous system. Dekker, New York 1968
- Janzen, R., W. D. Keidel, A. Herz, C. Steichele: Schmerz. Thieme, Stuttgart 1972
- Keele, C. A., D. Armstrong: Substances producing pain and itch. Arnold, London 1964
- Killian, H.: Lokalanästhesie und Lokalanästhetika. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1973
- Kosterlitz, H. W., H. O. J. Collier, J. E. Villareal: Agonist and Antagonist actions of narcotic analgetic drugs. Mac Millan, London 1972
- Lasagna, L.: The clinical evaluation of morphine and its substitutes as analgetics. *Pharmacol. Rev.* 16 (1964), 47
- Lasagna, L.: The evaluation of analgesic compounds in patients suffering postoperative pain. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966
- Lim, R. K. S., D. Armstrong, E. G. Pardo: Pharmacology of pain. Pergamon Press, Oxford 1968
- Loan, W. B., J. D. Morrison: Strong analgesics: Pharmacological and therapeutic aspects. *Drugs* 5 (1973), 108-143
- Mainland, D.: Multiclinic trials in arthritis. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966
- Martin, W. R.: Assessment of the dependence producing potentiality of narcotic drugs. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966
- Martin, W. R.: Opioid antagonists. *Pharmacol. Rev.* 19 (1967), 463-521
- Mertz, D. P.: Gicht, Grundlagen, Klinik und Therapie. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1973
- Miller, R. R., A. Feingold, J. Paxinos: Propoxyphene hydrochloride. *J. Amer. med. Ass.* 213 (1970), 996
- Moll, W.: Synopsis der Rheumatherapie. Progr. Drug Res. Birkhäuser, Basel 1968
- Mörsdorf, K., G. Wolf: Vergleichende Untersuchungen zur Wirkungspotenz neuerer Antiphlogistika. *Arzneim.-Forsch.* 22 (1972), 2105-2110
- O'Brien, W. M.: Indomethacin: A survey of clinical trials. *Clin. Pharmacol. Ther.* 9 (1968), 94-107
- Ostfeld, A. M.: Drugs in common headache syndrom. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966
- Seed, J. C., F. S. Acton: Clinical trials of antipyretic drugs. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966
- Venulet, J.: Sur la pharmacologie des pyrogènes bactériens. *Actualités Pharmacol.* 18 (1965), 311

Sensibles System

- Abel, J. A.: Analgesic nephropathy - A review of the literature, 1967-1970. *Clin. Pharmacol. Ther.* 12 (1971), 583
- Black, R. L.: Arthritis: general considerations. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966
- Borison, H. L., W. G. Clark: Drug actions on thermoregulatory mechanism. *Advanc. Pharmacol.* 5 (1967), 129
- Brogden, R. N., T. M. Speight, G. S. Avery: Pentazocine: A review of its pharmacological properties, therapeutic efficacy and dependence liability. *Drugs* 5 (1973), 6-91
- Burger, A.: Drugs affecting the peripheral nervous system. Vol. 1: Medicinal Research. Dekker, New York 1967
- Dobkin, A. B., I. Po-Giok Su: New anesthetics and their uses. *Clin. Pharmacol. Ther.* 7 (1966), 648
- Domenjoz, R.: Synthetic antiinflammatory drugs: concepts of their mode of action. *Advanc. Pharmacol.* 4 (1966), 143

Zipf, H. F.: Die lokalanästhetische Qualität unter neueren Gesichtspunkten. Dtsch. med. Wschr. 93 (1968), 405

Anhang zu 2: Antitussiva

Aviado, D. M., G. B. Koelle, H. Sallem: Antitussive agents. Intern. Encyclopedia of Pharmacol. and Ther. Pergamon Press, New York 1970

Doyle, F. P., M. D. Mehta: Antitussives. Advances in Drug Research 1 (1964), 107

Nicolis, F. B.: Evaluation of antitussive agents. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966

Gehirn

Hypnotika, Narkotika, Antiepileptika

Bendixen, H. H., M. B. Laver: Hypoxia in anesthesia: a review. Clin. Pharmacol. Ther. 6 (1965), 510

Bellville, J. W.: Evaluation of antiemetics. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966

Bradley, P. B.: Pharmacology of the central nervous system. Brit. med. Bull. 21 (1965), 1

Brand, J. J., W. L. M. Perry: Drugs used in motion sickness (a critical review of methods). Pharmacol. Rev. 18 (1966), 895

Bunker, J. P., L. D. Vandam: Effects of anesthesia on metabolism and cellular functions. Pharmacol. Rev. 17 (1965), 183

Chenoweth, M. B. (ed.): Modern inhalation anesthetics. Handbuch der Exp. Pharmakologie Bd. XXX. Springer, Berlin 1970

Dobkin, A. B., I. Po-Giok Su: New anesthetics and their uses. Clin. Pharmacol. Ther. 7 (1966), 648

Engelmeier, M. P.: Schlafstörungen und ihre Behandlung. Dtsch. med. Wschr. 90 (1965), 1182

Etschenberg, E.: Anästhesie mit Droperidol und Fentanyl. Arzneim.-Forsch. 23. Beiheft. Editio Cantor KG, Aulendorf 1973

Foldes, F. F.: Narcotics and narcotic antagonists. Thomas, Springfield 1964

Gempler, M., H. Kreuscher, D. Langrehr: Ketamin. Springer, Berlin 1973

Gravenstein, J. S.: Clinical evaluation of general anesthetic agents. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966

Henschel, W. F.: Die Neuroleptanalgesie. Springer, Berlin 1966

Henschel, W. F.: Neuroleptanalgesie, Klinik und Fortschritte. Schattauer, Stuttgart 1967

Hinton, J. M.: The clinical evaluation of hypnotics. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966

Janz, D.: Die Epilepsien. Thieme, Stuttgart 1969

Jouvet, M.: Etude électrophysiologique et neuropharmacologique des états de sommeil. Actualités pharmacol. 18 (1965), 109

Jouvet, M.: Neurophysiology of the states of sleep. Physiol. Rev. 47 (1967), 117

Jouvet, M.: The role of monoamines and acetylcholine-containing neurons in the regulation of the sleep-waking cycle. Ergebnisse der Physiologie. 64 (1972), 166–307

Jovanovic, U. J. (Hrsg.): Die Natur des Schlafes. Fischer, Stuttgart 1973

Kales, A.: Sleep. Symp. Los Angeles, 1968. Lippincott, Philadelphia 1969

King, C. D.: The pharmacology of rapid eye movement sleep. Advanc. Pharmacol. Chemotherapy 9 (1971), 1

Klaus, W.: Der Elektrolytstoffwechsel von Hirngewebe und seine Beeinflussung durch Narkotika. Springer, Berlin 1967

Kreuscher, H.: Die Hirndurchblutung unter Neuroleptanästhesie. Springer, Berlin 1967

Kreuscher, H., R. Frey, A. Madjidi: Die „Neuroleptanalgesie“. Dtsch. med. Wschr. 90 (1965), 721

Kutt, H., S. Louis: Anticonvulsant drugs. Drugs 4 (1972), 227–282

Larsen, E. R., R. A. van Dyke, M. B. Chenoweth: Mechanism of narcosis. In: Burger, A.: Drugs affecting the central nervous system. Dekker, New York 1968

Loennecken, S. J.: Akute Schlafmittelvergiftung. Schattauer, Stuttgart 1965

Matthew, H.: Acute Barbiturate Poisoning. Excerpta Medica, Amsterdam 1970

Mercier, J. (Hrsg.): Anticonvulsant drugs. Inter. Encycloped. Pharmacol. Ther. Section 19/Vol. 1. Pergamon Press, Oxford 1973

Moruzzi, G.: The Sleep-Waking Cycle. Ergebnisse der Physiologie. 64 (1972), 1–165

Nissen, R.: Kolloquium über Gefahren des Halothans. Enke, Stuttgart 1964

Oswald, I.: Drugs and sleep. Pharmacol. Rev. 20, 273, 1968

Price, H. L., P. J. Cohen: Effects of anesthetics on the circulation. Thomas, Springfield/Ill. 1964

Schoenborn, B. P.: Molecular forces in anesthesia. Advanc. Pharmacol. 5 (1967), 1

Seeman, P.: The membrane actions of anesthetics and tranquilizers. Pharmacol. Rev. 24 (1972), 583

Shephard, N. W.: The application of neuroleptanalgesia in anesthetic and other practice. Pergamon Press, Oxford 1965

Vour'h, G., G. Arfel: Action de certains agents anesthésiques sur l'activité électrique cérébrale. Actualités Pharmacol. 17 (1964), 213

Psychopharmaka

Aboud, L. G.: The psychotomimetic-glycolate esters. In: Burger, A.: Drugs affecting the central nervous system. Dekker, New York 1968

Achelis, J. D., T. Scholibo: Probleme der Pharmakopsychiatrie. Starnberger Gespräche 1962. Thieme, Stuttgart 1966

Angst, J.: Die somatische Therapie der Schizophrenie. Thieme, Stuttgart 1969

Bawley, P., J. C. Duffield: The pharmacology of hallucinogens. Pharmacol. Rev. 24 (1972), 31–66

Beringer, K.: Der Meskalinrausch. Springer, Berlin 1969

Bickel, M. H.: Untersuchungen zur Biochemie und Pharmakologie der Thymoleptika. Progr. Drug Res. Birkhäuser, Basel 11 (1968), 121

Biel, J. H.: Chemopharmacological approaches to the treatment of mental depression. In: Burger, A.: Drugs affecting the central nervous system. Dekker, New York 1968

Blum, R.: Utopias. The use and users of LSD-25. Atherton Press, New York 1964

Bradley, P. B.: Pharmacology of the central nervous system. Brit. med. Bull. 21 (1965), 1

Brücke, von F., O. Hornykiewicz: Pharmakologie der Psychopharmaka. Springer, Berlin 1966

von Brücke, F., O. Hornykiewicz, E. B. Sigg: The pharmacology of psychotherapeutic drugs. Springer, Berlin 1969

Burger, A.: Drugs affecting the central nervous system. Dekker, New York 1968

Carroll, B. J.: Monoamine precursors in the treatment of depression. Clin. Pharmacol. Ther. 12 (1971), 743–758

Clark, W. G., J. Del Giudice: Principles of psychopharmacology. Academic Press, New York 1970

Cohen, S.: Drugs of Hallucination. Secker a. Warburg, London 1965

Cohen, S.: The Psychotomimetic agents. In: Progress in Drug Research, Birkhäuser Verlag, Basel, 15 (1971), 68

Cole, J. O., M. M. Katz: The psychomimetic drugs. J. Amer. med. Ass. 187 (1964), 758

Cooper, J. R., F. E. Bloom, R. H. Roth: The biochemical basis of neuropharmacology. Oxford University Press, New York 1970

Couteaux, R., C. Bouchaud, J. Gautron: Données histochimiques sur l'inhibition in vitro et in vivo des monoamine-oxydases. Actualités Pharmacol. 18 (1965), 33

- Cronholm, B., A. Ekman, J. H. Erikson, L.-M. Gunne, C.-M. Ideström, L. Kaij, M. Kihlbom, S. Martens, J. Ström: Rauschmittel. Urban & Schwarzenberg, München 1971
- Domino, E. F., R. D. Hudson, G. Zografi: Substituted phenothiazines: pharmacology and chemical structure. In: Burger, A.: Drugs affecting the central nervous system. Dekker, New York 1968
- Efron, D. H. (ed.): Ethnopharmacologic drugs. US Dept. Health, Educ., Welfare, Washington 1967
- Efron, D. H. (ed.): Psychopharmacology, a review of progress 1957-1967. Public. Health Service publ. Washington 1968
- Farnsworth, N. R.: Hallucinogenic plants. *Science* 162 (1968), 1086
- Gershon, S.: Lithium in mania. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11 (1970), 168
- Giarman, N. J., D. X. Freedman: Biochemical aspects of the action of psychotomimetic drugs. *Pharmacol. Rev.* 17 (1965), 1
- Gordon, M.: Psychopharmacological agents. Vol. I, Academic Press, New York 1964
- Gordon, M.: Psychopharmacological agents. Vol. II: Medicinal chemistry. Academic Press, New York 1967
- Haase, H.-J., P. A. Janssen: The action of neuroleptic drugs. North-Holland Publishing Comp. Amsterdam 1965
- Haase, H.-J.: Therapie mit Psychopharmaka und anderen psychotropen Medikamenten. Schattauer, Stuttgart 1972
- Halbach, H.: Problèmes actuels posés par l'abus des psychotropes. *Actualités Pharmacol.* 21 (1968), 213
- Hamilton, M.: Psychotropic drugs: general consideration. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966
- Hesse, E.: Rausch-, Schlaf- und Genußgifte, 3. Aufl. Enke, Stuttgart 1966
- Himwich, W. A., J. P. Schade: Horizons in neuropsychopharmacology. Elsevier, Amsterdam 1965
- Hoffer, A.: D-Lysergic acid diethylamide: a review of its present status. *Clin. Pharmacol. Ther.* 6 (1965), 183
- Hoffer, A., H. Osmond: The hallucinogens. Academic Press, New York 1967
- Hofmann, A.: Psychotomimetic agents. In: Burger, A.: Drugs affecting the central nervous system. Dekker, New York 1968
- Hollister, L. E.: Clinical use of psychotherapeutic drugs. I: Anti-psychotic and antimanic drugs. *Drugs* 4 (1972), 321-360
- Hollister, L. E.: Clinical use of psychotherapeutic drugs. II: Antidepressant and anti-anxiety drugs and special problems in the use of psychotherapeutic drugs. *Drugs* 4 (1972), 361-410
- Iulou, L.: Étude expérimentale des neurolytiques injectables à action prolongée. *Actualités pharmacol.* 25 (1972), 23-59
- Kielholz, P.: Psychiatrische Pharmakotherapie in Klinik und Praxis. Huber, Bern 1965
- Klerman, G. L., J. V. Cole: Clinical pharmacology of imipramine and related antidepressant compounds. *Pharmacol. Rev.* 17 (1965), 101
- Kranz, H., K. Heinrich: Begleitwirkungen und Mißerfolge der psychiatrischen Pharmakotherapie. Thieme, Stuttgart 1964
- Kranz, H., K. Heinrich: Pharmakopsychiatrie und Psychopathologie. Thieme, Stuttgart 1967
- Lévy, J., E. Michel-Ber: Commentaires sur l'interprétation pharmacologique des effets cliniques spécifiques et secondaires des inhibiteurs de la monoamine-oxydase. *Actualités Pharmacol.* 18 (1965), 241
- Marks, J., C. M. B. Pare: The scientific basis of drug therapy in psychiatry. Pergamon Press, Oxford 1965
- Mendels, J., S. K. Secunda: Lithium in medicine. Gordon and Breach, New York 1972
- Money, K. E.: Motion sickness. *Physiol. Rev.* 50 (1970), 1
- Nahas, G. G.: Marijuana - Deceptive weed. Raven Press, New York 1973
- Ostow, M.: Psychopharmaka in der Psychotherapie. Gemeinschaftsverlag Huber, Bern und Klett, Stuttgart 1966
- Petrilowitsch, N.: Psychiatrische Krankheitslehre und psychiatrische Pharmakotherapie. 2. Aufl., Karger, Basel 1968
- Phillipson, R. V.: Modern trends in drug dependence and alcoholism. Butterworth, London 1970
- Rech, R. H., K. E. Moore: An introduction to psychopharmacology. Raven Press, New York 1971
- Report Department of Health, Education and Welfare: Marijuana and Health. US-Printing Office, Washington 1971
- Schmitt, W.: Psychiatrische Pharmakotherapie. Hüthig, Heidelberg 1964
- Shader, R. I.: Psychiatric Complications of Medical Drugs. Raven Press, New York 1972
- Snyder, S. H.: Perspectives in Neuropharmacology. Oxford University Press, New York 1972
- Solomon, P.: Psychiatric drugs. Proceedings of a Research Conference held in Boston. Grune & Stratton, New York 1966
- Stach, K., W. Pöldinger: Strukturelle Betrachtungen der Psychopharmaka: Versuch einer Korrelation von chemischer Konstitution und klinischer Wirkung. *Fortschr. Arzneimittelforsch.* 9 (1966), 129
- Sternbach, L. H., L. O. Randall, R. Banziger, H. Lehr: Structure-activity relationship in the 1,4-Benzodiazepine series. In: Burger, A.: Drugs affecting the central nervous system. Dekker, New York 1968
- Stringaris, M. G.: Die Haschischsucht. Springer, Berlin 2. Aufl. 1972
- Theobald, W., O. Bück, H. A. Kunz: Vergleichende Untersuchungen über die Beeinflussung vegetativer Funktionen durch Psychopharmaka im akuten Tierversuch. *Arzneimittelforsch.* 15 (1965), 117
- Thiele, W.: Kursus der Psychopharmakotherapie. Banaschewski, München 1969
- Thompson, T., C. R. Schuster: Behavioural pharmacology. Prentice Hall, Englewood Cliffs (New Jersey) 1968
- Valzelli, L.: Drugs and aggressiveness. *Advanc. Pharmacol.* 5 (1967), 79-108
- Vogt, M.: Release from brain tissue of compounds with possible transmitter function: interaction of drugs with these substances. *Brit. J. Pharmac.* 37 (1969), 325
- Wagner, H.: Rauschgift-Drogen. Springer, Berlin 1969
- Wandrey, D., V. Leutner: Neuro-Psychopharmaka in Klinik und Praxis. 2. Aufl., Schattauer, Stuttgart 1967
- Wandrey, D., V. Leutner: Neuro-Psychopharmaka in Klinik und Praxis. *Dtsch. med. Wschr.* 93 (1968), 1927
- Wolstenholme, G. E. W., J. Knight: Hashish: its chemistry and pharmacology. CIBA-Foundation Study Group No. 21. Little, Brown and Comp. Boston 1965
- Zbinden, G., L. O. Randall: Pharmacology of benzo-diazepines: Laboratory and clinical correlations. *Advanc. Pharmacol.* 5 (1967), 213-291

Analeptika, Psychoanaleptika

- Beauvallet, M.: L'amphétamine et les monoamines du système nerveux central. *Actualités Pharmacol.* 21 (1968), 15
- Costa, E.: Amphetamines and related compounds. North-Holland, Amsterdam 1970
- Court, J. M.: The management of obesity. *Drugs* 4 (1972), 411-418
- Czok, G.: Untersuchungen über die Wirkung von Kaffee. *Z. Ernährungswiss. Suppl.* 5 (1966)
- Feinstein, A. R.: Anorexigenics. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966
- Heim, F., H. P. T. Ammon: Coffein und andere Methylxanthine. Schattauer, Stuttgart 1969
- Jeanrenaud, B.: Adipose tissue dynamics and regulation revisited. *Ergebn. Physiol.* 60 (1968), 57
- Kalant, O. J.: The amphetamines. Oxford Univ. Press, London 1967
- Opitz, K.: Tachyphylaxie, Gewöhnung und Sucht bei Amphetaminen und Ephedrin. *tägl. praxis* 14 (1973), 527-534
- Schmitt, H.: Actions pharmacologiques différentielles sur les centres vaso-moteurs. *Actualités Pharmacol.* 17 (1964), 143

Endokrine Drüsen

- Briggs, M. H., J. Brotherton: Steroid biochemistry and pharmacology. Academic Press, New York 1970
- Briggs, M. H., G. A. Christie: Advances in steroid biochemistry and pharmacology 3. Academic Press, New York 1972
- Gaunt, R., B. G. Steinetz, J. J. Chart: Pharmacologic alteration of steroid hormone functions. *Clin. Pharmacol. Ther.* 9 (1968), 657
- Karlson, P.: Mechanisms of hormone action. Thieme, Stuttgart, Academic Press, New York, London 1965
- Karlson, P.: Wirkungsmechanismen der Hormone. Springer, Berlin 1967
- Levine, S.: Hormones and Behaviour. Academic Press, New York 1972
- Litwack, G., D. Kritchevsky: Actions of hormones on molecular processes. John Wiley & Sons, Inc. New York, London, Sydney 1964
- Litwack, G.: Biochemical actions of hormones. Academic Press, New York 1970
- Martini, L., A. Pecile: Hormonal Steroides. Bd. 1, 1964, Bd. 2, 1965, Academic Press, New York
- Pitot, C., M. B. Yatvin: Interrelationship of mammalian hormones and enzyme levels in vivo. *Physiological Reviews*, 53 (1973), 228
- Schally, A. V., A. Arimura, A. Kastin: Hypothalamic regulatory hormones. *Science* 179 (1973), 341-350
- Hypophyse**
- Apostolakis, M., K. D. Voigt: Gonadotropine. Thieme, Stuttgart 1965
- Bargmann, W.: Neurohypophysis. Structure and function. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXII/1. Springer, Berlin 1968
- Berde, B., A. Cerletti: Medizinische und biologische Aspekte von pharmakologischen Arbeiten mit synthetischen Peptiden von neurohypophysärem Typus. *Klin. Wschr.* 42 (1964), 1159
- Bisset, G. W.: The milk-ejection reflex and the action of oxytocin, vasopressin and other synthetic analogues on the mammary gland. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXIII, 475. Springer, Berlin 1968
- Boissonas, R. A., S. Guttman: Chemistry of the neurohypophyseal hormones. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXII, 40. Springer, Berlin 1968
- Doeppner, W.: The influence of neurohypophyseal polypeptides on adenohipophysial function. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXIII, 625. Springer, Berlin 1968
- Eik-Nes, K. B.: Effects of gonadotropins on secretion of steroids by the testis and ovary. *Physiol. Rev.* 44 (1964), 609
- Everett, J. W.: Central neural control of reproductive functions of the adenohipophysial. *Physiol. Rev.* 44 (1964), 374
- Fitzpatrick, R. J., P. J. Bentley: The assay of neurohypophyseal hormones in blood and other body fluids. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXIII, 190. Springer, Berlin 1968
- Ginsburg, M.: Production, release, transportation and elimination of the neurohypophyseal hormones. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXIII, 286. Springer, Berlin 1968
- Harris, G. W.: Entwicklung und heutiger Stand der Neuroendokrinologie. *Dtsch. Med. Wschr.* 90 (1965), 61
- Heller, H., B. T. Pickering: Neurohypophysis. Intern. Encyclopedia of Pharmacol. a. Ther. Pergamon Press, New York 1970
- Hodges, J. R., M. T. Jones, M. A. Stockham: Control of corticotrophin secretion. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XIV, 4. Springer, Berlin 1968

- Illig, R., M. Zachmann, A. Prader: Menschliches Wachstumshormon. *Klin. Wschr.* 47 (1969), 1
- James, V. H. T.: The investigation of pituitary-adrenal function: effects of corticosteroids and corticotropin therapy. *Pharmacol. Clin.* 2 (1970), 182
- Li, C. H., W. K. Liu: Human pituitary growth hormone. *Experientia* 20 (1964), 169
- McDonald McCann, S., J. C. Porter: Hypothalamic pituitary stimulating and inhibiting hormones. *Physiol. Rev.* 49 (1969), 240
- McShan, W. H., M. W. Hartley: Production, storage and release of anterior pituitary hormones. *Ergebn. Physiol.* 56 (1965), 264
- Mirsky, I. A.: Metabolic effects of the neurohypophyseal hormones and relative polypeptides. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXIII, 613. Springer, Berlin 1968
- Morel, F., S. Jard: Action and functions of the neurohypophyseal hormones and relative polypeptides in lower vertebrates. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXIII, 655. Springer, Berlin 1968
- Rudhan, D.: The adipokinetic property of hypophyseal peptides. *Ergebn. Physiol.* 56 (1965), 297
- Saameli, K.: The circulatory actions of the neurohypophyseal hormones and similar polypeptides. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXIII, 545. Springer, Berlin 1968
- Sawyer, W. H.: Phylogenetic aspects of the neurohypophyseal hormones. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXIII, 717. Springer, Berlin 1968
- Stürmer, E.: Bioassay procedures for neurohypophyseal hormones and similar polypeptides. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXIII, 130. Springer, Berlin 1968
- Sulman, F. G.: Hypothalamic control of lactation. Springer, Berlin 1970
- Stutinsky, F.: Neurosecretion. Springer, Berlin 1967
- Tuppy, H.: The influence of enzymes on neurohypophyseal hormones and similar peptides. In: *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Bd. XXIII, 67. Springer, Berlin 1968
- Welch, A. D.: The control of growth processes by chemical agents. Pergamon Press, Oxford 1968
- Schilddrüse**
- Arnand, C. D., A. Tenenhouse: Parathyroid hormone. In: Intern. Encyclop. of Pharm. and Ther. Section 51, Vol. I, p. 197-236 Pergamon, Oxford 1970
- Arvy, L.: La thyroïde et le métabolisme calcique. *J. Physiol. Paris* 60 (1968), 405
- Harrison, T. S.: Adrenal medullary and thyroid function. *Physiol. Rev.* 44 (1964), 161
- Hirsch, P. F., P. L. Munson: Thyrocalcitonin. *Physiol. Rev.* 49 (1969), 548
- Lietz, H.: C-cells; source of calcitonin. Current topics of pathology (*Ergeb. der Path.*) 55, 109. Springer, Berlin 1971
- Owen, J. A., Crispell, K. R.: The human pharmacology of antithyroid drugs. In: *Clinical pharmacology*. Pergamon Press, Oxford 1966
- Pilgrim, Ch.: Die parafollikulären Zellen (C-Zellen) der Schilddrüse. *Dtsch. med. Wschr.* 95 (1970), 1074
- Rasmussen, H. (ed.): Parathyroid hormone, thyrocalcitonin and related drugs. Intern. Encyclopedia of Pharmacol. a. Ther. Pergamon Press, New York 1970
- Talmage, R. V., L. F. Bélanger: Parathyroid hormone and thyrocalcitonin (calcitonin). Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1968
- Wolff, J.: Transport of iodide and other anions in the thyroid gland. *Physiol. Rev.* 44 (1964), 45

Inselzellen des Pankreas

- Bänder, A.: Zur Pharmakologie und Toxikologie der blutzucker-senkenden Sulfonamide. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, 29. Springer, Berlin 1971
- Beckmann, R.: Biguanide (Experimenteller Teil). In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie 29, 439–596. Springer, Berlin 1971
- Breidahl, H. D., G. C. Ennis, F. I. R. Martin, J. R. Stawell, P. Taft: Insulin and oral hypoglycaemic agents. II: Clinical and therapeutic aspects. *Drugs* 3 (1972), 204–226
- Campbell, G. D.: Oral hypoglycaemic agents. *Medicinal Chemistry*. Vol. 9. Academic Press, London 1969
- Dörzbach, E.: Insulin. Handbuch der experimentellen Pharmakologie Bd. 32. 1. Springer, Berlin 1971
- Dubach, U. C., A. Bückert: Recent hypoglycemic sulfonylureas. Huber, Bern 1971
- Foa, P. P.: The study of carbohydrate mechanism. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, XV Springer, Berlin 1966
- Foa, P. P.: Glucagon. *Ergebn. Physiol.* 60 (1968), 57
- Häussler, A., F. Pechtold: Die Analytik der Sulfonylharnstoffe. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, 29. Springer, Berlin 1971
- Häussler, A., H. Wicha: Zum Stoffwechsel der Sulfonylharnstoffe. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, 29. Springer, Berlin 1971
- Humbel, R. E.: Biosynthesis of Insulin. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie 32. Springer, Berlin 1971
- Krämer, W., B. Ostertag: Morphologie cerebraler Insulinschäden. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie 32. Springer, Berlin 1971
- Lefebvre, P. J., R. H. Unger: Glucagon. Pergamon Press, Oxford 1972
- Loubatières, A.-L.: Les sulfonamides hypoglycémiantes. *Actualités Pharmacol.* 21 (1968), 173
- Marble, A.: Glibenclamide: A review. *Drugs* 1 (1971), 109
- Martin, E.: Emploi en clinique des sulfonamides hypoglycémiantes. *Actualités Pharmacol.* 21 (1968), 191
- Maske, H.: Oral wirksame Antidiabetika. Handbuch der experimentellen Pharmakologie Bd. 29. Springer, Berlin 1971
- Mehnert, H., E. G. Haese: Biguanide (Klinischer Teil). In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie 29. Springer, Berlin 1971
- Mayhew, D. A., P. H. Wright, J. Ashmore: Regulation of insulin secretion. *Pharmacol. Rev.* 21 (1969), 183
- Oberdisse, K., H. Daweke, G. Michael: 2. Internationales Biguanid-Symposium. Thieme, Stuttgart 1968
- Rerup, C. C.: Drugs producing diabetes through damage of the insulin secreting cells. *Pharmacol. Rev.* 22 (1970), 485
- Rieser, P.: Insulin and its action. *Nature* 219 (1968), 769
- Rudas, B.: Streptozotocin. *Arzneim.-Forsch.* 22 (1972), 830–861
- Schöffling, K., R. Müller: Die klinische Wirkung der Insulin-Zubereitung. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie 32. Springer, Berlin 1971
- Sokal, J. E.: Glucagon – An essential hormone. *Amer. J. Med.* 41 (1966), 331
- Steele, R.: The influence of insulin on the hepatic metabolism of glucose. *Ergebn. Physiol.* 57 (1966), 91
- Sund, H.: Enzyme, Proteinbiosynthese und oral wirksame Antidiabetika. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, 29. Springer, Berlin 1971
- Weinges, K. F.: Glucagon. Thieme, Stuttgart 1968
- Wolf, H. P.: Insulin und Intermediärstoffwechsel. *Dtsch. med. Wschr.* 90 (1965), 835
- Wolff, F. W.: The evaluation of drugs used in the treatment of diabetes and hypoglycemia. In: *Clinical pharmacology*. Pergamon Press, Oxford 1966

Nebennierenrinde

- Baulieu, E. E., P. Robel: Aldosterone. Blackwell, Oxford 1964
- Deane, H. W., B. L. Rubin: The adrenocortical hormones. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. XIV/2. Springer, Berlin 1964
- Denton, D. A.: Evolutionary aspects of the emergence of aldosterone secretion and salt appetite. *Physiol. Rev.* 45 (1965), 254
- Ganong, W. F., E. E. van Brunt: Control of aldosterone secretion. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. XIV/3. Springer, Berlin 1968
- Gaunt, R. J., J. Chart, A. A. Renzi: Inhibitors of adrenocortical function. *Ergebn. Physiol.* 56 (1965), 114
- Hübener, H. J., W. H. Staib: Biochemie der Nebennierenrindenhormone. Thieme, Stuttgart 1965
- Janoski, A. H., J. C. Shaver, N. P. Christy, W. Rosner: On the pharmacologic actions of 21-carbon hormonal steroids („glucocorticoids“) of the adrenal cortex in mammals. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. XIV/3. Springer, Berlin 1968
- Kaiser, H.: Cortisonderivate in Klinik und Praxis. 5. Aufl. Thieme, Stuttgart 1968
- Thomas, P. Z.: Manifestations of hypersecretion of adrenal sex steroids in man. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. XIV/3. Springer, Berlin 1968
- Thorn, G. W.: Symposium on the adrenal cortex. *Amer. J. of Med.* 53 (1972), 529–684
- Werning, C., W. Siegenthaler: Die Regulation der Aldosteronsekretion. *Klin. Wschr.* 49 (1971), 375–384
- Wolff, H. P.: Aldosteron und Aldosteronismus. *Klin. Wschr.* 42 (1964), 711

Gonaden

- Austin, C. R., J. S. Perry: Agents affecting fertility. Churchill, London 1965
- Disfalusy, E., A. Kovarikova: Pharmacology of reproduction. Pergamon Press, Oxford 1968
- Döring, G. K.: Empfängnisverhütung. Thieme, Stuttgart 1967
- Drill, V.: Oral contraceptives. McGraw-Hill, New York 1965
- Gesenius, H.: Empfängnisverhütung. Urban & Schwarzenberg, München 1970
- Gibian, H., R. Unger: Wirkung der Gestagene auf den Stoffwechsel. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. XXII. Springer, Berlin 1968
- Girotti, M., G. A. Hauser: Die Ovarialfunktion nach Absetzen von Ovulationshemmern. Huber, Bern 1971
- Haller, J.: Die antikonzepzionelle Therapie. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. XXII. Springer, Berlin 1968
- Haller, J.: Ovulationshemmung durch Hormone. 3. Aufl. Thieme, Stuttgart 1971
- Harper, M. J. K.: Pharmacological control of reproduction in women. *Prog. Drug. Res.* Birkhäuser, Basel 1968
- Husmann, F.: Hormonale Kontrazeptiva. Wiss. Taschenbücher. Goldmann, München 1970
- Jackson, H.: The development of antifertility substances. *Fortschr. Arzneimittelforsch.* 7 (1964), 133
- Jackson, H.: Antifertility compounds in the male and female. Thomas, Springfield 1966
- Josimovich, J. B. (Hrsg.): Uterine contraction – side effects of steroidal contraceptives. Wiley and Sons, New York 1973
- Junkmann, K.: Chemie der Gestagene. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. XXII. Springer, Berlin 1968
- Kramer, M., L. Damrosch, G. Klink: Wirkungen von Gestagenen. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. XII. Springer, Berlin 1968
- Krüskenper, H. L.: Anabole Steroide, 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1965

- Langecker, H.: Resorption, Verteilung und Ausscheidung der Gestagene. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. XXII. Springer, Berlin 1968
- Langecker, H., L. Damrosch: Stoffwechsel des Progesterons. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. XXII. Springer, Berlin 1968
- Liggins, G. C.: Hormonal steroid contraceptives. II: Clinical considerations. *Drugs* 1 (1971), 461
- Mears, E.: Handbook on oral contraception. Churchill, London 1965
- Moser, R. H.: Disorders produced by progestational agents. *Clin. Pharmacol. Ther.* 7 (1966), 399
- Neumann, F.: Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung von Gestagenen. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. XXII. Springer, Berlin 1968
- Overbeek, G. A.: Anabole Steroide. Springer, Berlin 1966
- Parkes, A., G. I. M. Swyer (eds.): Control of human fertility. *Brit. med. Bull.* 26 (1970), 1
- Pincus, G., G. Bialy: Drugs used in control of reproduction. *Advanc. Pharmacol.* 3 (1964), 285
- McQueen, E. G.: Hormonal steroid contraceptives. III: Adverse reactions. *Drugs* 2 (1971), 20
- McQueen, E. G.: Hormonal steroid contraceptives. IV: Adverse reactions and management of the patient. *Drugs* 2 (1971), 138–164
- Raspe, G.: Schering Symposium über Sexual-Deviationen und ihre medikamentöse Behandlung. Pergamon Press, Oxford 1971
- Saunders, F. J.: Effects of sex steroids and related compounds on pregnancy and on development of the young. *Physiol. Rev.* 48 (1968), 601
- Seddon, R. J.: Hormonal steroid contraceptives. I: Physiological and pharmacological considerations. *Drugs* 1 (1971), 399
- Stammmler, H. J.: Die gestörte Regelung der Ovarialfunktion. Physiologie, Experiment und Klinik. Springer, Berlin 1964
- Stammmler, H. J.: Fibel der gynäkologischen Endokrinologie. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1969
- Swyer, G. I. M.: Agents affecting fertility. In: Fulton, W. F. M.: Modern trends in pharmacology and therapeutics. Butterworth, London 1967
- Swyer, G. J. M.: Control of human fertility. *Brit. med. Bull.* 26 (1970), 1
- Ufer, J.: Die therapeutische Anwendung der Gestagene beim Menschen. In: Handbuch der experimentellen Pharmakologie, Bd. XXII. Springer, Berlin 1968
- Voss, H. E., G. Oertel: Androgene I. Handbuch der experimentellen Pharmakologie, 35, 1. Springer, Berlin 1973

Vitamine

- Bersin, T.: Biochemie der Vitamine. Akad. Verlagsgesellschaft, Frankfurt 1966
- Dingle, J. T., J. A. Lucy: Vitamin A, carotenoids and cell function. *Biol. Rev.* 40 (1965), 442
- György, P., W. N. Pearson: The vitamins. Vol. VI–VII. Academic Press, New York 1967
- Holtz, P., D. Palm: Pharmacological aspects of Vitamin B₆. *Pharmacol. Rev.* 16 (1964), 113
- Kleine-Wiskott, R.: Todesfälle nach Verabreichung von Vitamin B₁, ihre möglichen Ursachen und ihre gerichtsmedizinische Bedeutung. Inaug. Diss. Kiel 1965
- Kress, H. von, K. U. Blum: B-Vitamine. Klinische und physiologisch-chemische Probleme. Schattauer, Stuttgart 1966
- De Luca, H. F., E. R. Yendt: Vitamine D. In: Intern. Encyclopedia of Pharm. and Therap. Sect. 51, Vol. 1, p. 101–196. Pergamon, Oxford 1970
- van der Meer, J., H. C. Hemker, A. Loeliger: Pharmacological aspects of vitamin K₁. Schattauer, Stuttgart 1968

- Olson, J. A.: The metabolism of vitamin A. *Pharmacol. Rev.* 19 (1967), 559–596
- Omdahl, J. J., H. F. DeLuca: Regulation of Vitamin D metabolism and function. *Physiol. Rev.* 53 (1973), 327–372
- Schneider, W., H. Staudinger: Zum Wirkungsmechanismus von Vitamin C. *Klin. Wschr.* 42 (1964), 879
- Sebrell, W. H., R. S. Harris: The vitamins. 2nd ed. Vol. I–V. Academic Press, New York 1967

Antinfektiöse Therapie

- Adam, D.: Leitfaden der antimikrobiellen Therapie. Marseille, München 1972
- Andrial, M.: Gentamycin. Schwabe, Basel 1967
- Beard, N. S., St. A. Armentrout, A. S. Weisberger: Inhibition of mammalian protein synthesis by antibiotics. *Pharmacol. Rev.* 21 (1969), 213
- Brodgen, R. N., G. S. Avery: New Antibiotics: Epicillin, Minocycline and Spectinomycin: a summary of their antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 3 (1972), 314–330
- Bruckschein, E. G.: Myambutol. *Arzneim.-Forsch. Beiheft* 20, Editio Cantor, Aulendorf 1970
- Brunner, R., G. Machek: Die Antibiotika, Bd. 2. Carl, Nürnberg 1965
- Chain, E., J. Stokes: A discussion on penicillin and related antibiotics. *Proc. Roy. Soc. B* 179 (1971), 291
- Deichmann, W. B. (Hrsg.): Pesticides and the environment; a continuing controversy. Intercont. Med. Book Coop., New York 1973
- Deichmann, W. B.: The debate on DDT. *Arch. Toxikol.* 29 (1972), 1–27
- Doyle, F. P., J. H. C. Naylor: Penicillins and related structures. *Advanc. Drug Res.* 1 (1964), 1
- Editorial: Rifampicin: A Review. *Drugs* 1 (1971), 345–398
- Elsager, E. F.: Progress in malaria chemotherapy. *Fortschr. Arzneimittel-Forsch.* 13 (1969), 170
- Franklin, T. J., G. A. Snow: Biochemie antimikrobieller Wirkstoffe. Springer, Berlin 1973
- Gale, E. F., E. Cundliffe, P. E. Reynolds, M. H. Richmond, M. J. Waring: The molecular basis of antibiotic action. Wiley, London 1972
- Garrod, L. P.: The chemotherapy of enterobacterial infections. *Progr. Drug Res.* Birkhäuser, Basel 1968
- Garrod, L. P.: Trimethoprim: Sulphamethoxazole. *Drugs* 1 (1971), 1
- Gottlieb, D., P. D. Shaw: Antibiotics. I: Mechanisms of action. II: Biosynthesis. Springer, Heidelberg 1967
- Grist, N. R., C. A. C. Ross: Viral chemotherapy. In: Fulton, W. F. M.: Modern trends in pharmacology and therapeutics. Butterworth, London 1967
- Hawking, F.: Chemotherapy of filariasis. *Fortschr. Arzneimittelforsch.* 9 (1966), 191
- Herrman, E. C.: Antiviral substances. *Ann. Acad. Sci. (New York)* 130 (1965), 1
- van Heyningen, E.: Cephalosporins. *Advanc. Drug Res.* 4 (1967), 1–10
- Johnson, J. E., III: Penicillin allergy. *J. Amer. med. Ass.* 213 (1970), 1042
- Kunin, C. M.: The evaluation of antimicrobial agents in man. In: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1966
- Lebek, G.: Die infektiöse bakterielle Antibiotikaresistenz. Huber, Bern 1969
- Levine, P. H., W. Regelson, J. F. Holland: Chloramphenicol – associated encephalopathy. *Clin. Pharmacol. Ther.* 11 (1970), 194
- Männ, C.: Kanamycin, appraisal after 8 years of clinical application. *Ann. Acad. Sci. (New York)* 132 (1966), 771

- Marget, W., M. Kienitz: Praxis der Antibiotikatherapie im Kindesalter. 2. Aufl. Thieme, Stuttgart 1966
- Martin, W. J.: Antimicrobial research and therapeutics. In: Fulton, W. F. M.: Modern trends in pharmacology and therapeutics. Butterworth, London 1967
- Moriarty, F.: The sublethal effects of synthetic insecticides on insects. *Biol. Rev.* 44 (1969), 321
- Moser, R. H.: Chloroquine and other antimalarial agents. *Clin. Pharmacol. Ther.* 7 (1966), 819
- Peters, W.: Chemotherapy and drug resistance in malaria. Academic Press, New York 1970
- Place, V. A., H. Black: New antituberculous agents: laboratory and clinical studies. *Ann. Acad. Sci. (New York)* 135 (1966), 682
- Plempel, M.: Wirkungsmechanismus antibakteriell und antimykotisch wirksamer Chemotherapeutica. *Internist (Berl.)* 8 (1967), 192
- Powell, R. D.: The chemotherapy of malaria. *Clin. Pharmacol. Ther.* 7 (1966), 48
- Richmond, M. H.: The enzymic basis of specific antibacterial action by structural analogues. *Biol. Rev.* 40 (1965), 93
- Ridley, M., I. Phillips: The therapeutic use of antibiotics in hospital practice. Livingstone, Edinburgh 1966
- Sasykin, J. O.: Antibiotika als Inhibitoren biochemischer Prozesse. Akademie Verlag, Berlin 1972
- Schnitzer, R. J., F. Hawking: Experimental chemotherapy. Bd. 1-5. Academic Press, New York 1963, 1964, 1966
- da Silva, J. R., M. J. Ferreira: Mode of action of antiparasitic drugs. Pergamon Press, Oxford 1968
- Simon, C., W. Stille: Antibiotika-Therapie in Klinik und Praxis. 2. Aufl., Schattauer, Stuttgart 1973
- Smith, J. T., J. M. T. Hamilton-Miller, R. Knox: Bacterial resistance to penicillins and cephalosporins. *J. Pharm. Pharmacol.* 21 (1969), 337
- Speight, T. M., R. N. Brogden, G. S. Avery: Cephalexin: A review of its antibacterial, pharmacological and therapeutic properties. *Drugs* 3 (1972), 9-78
- Spitzky, K. H., H. Haschek: Gentamycin. *Wiener Med. Akad. Verl.*, Wien 1967
- Stewart, G. T.: The penicillin group of drugs. Elsevier, Amsterdam 1965
- Suhadolnik, R. J.: Nucleoside Antibiotics. Wiley, New York 1970
- Thompson, P. E., L. M. Werbel: Antimalarial Agents. Medicinal Chemistry, 12. Academic Press, New York 1972
- Trendelenburg, F.: Antibakterielle Chemotherapie der Tuberkulose. *Fortschr. Arzneimittelforsch.* 7 (1964), 193
- Virchow, C.: International Symposium on Rifampicin. *Respiration* Vol. 28, Suppl. S. Karger, Basel 1971
- Walter, A. M., L. Heilmeyer: Antibiotika-Fibel, 3. Aufl. Thieme, Stuttgart 1969
- Whelton, A., G. G. Carter, M. A. Garth, M. O. Darwish, W. G. Walker: Carbenicillin-induced acidosis and seizures. *J. Amer. med. Ass.* 218 (1971), 1942
- Wiesner, K., H. Fink: Wirksamkeit und Nebenwirkungen von Metronidazol in der Therapie der Trichomoniasis. *Fortschr. Arzneimittelforsch.* 9 (1966), 361
- Chalmers, A. H., L. A. Burgoyne, A. W. Murray: Antineoplastic and immunosuppressive drugs. I: Biochemical and clinical pharmacological considerations. *Drugs* 3 (1972), 227-253
- Cridland, M. D.: Antineoplastic and immunosuppressive drugs. II: Therapeutic uses. *Drugs* 3 (1972), 331-351
- Cridland, M. D.: Antineoplastic and immunosuppressive drugs. III: Adverse effects and therapeutic problems. *Drugs* 3 (1972), 352-365
- Daudel, P., R. Daudel: Chemical carcinogenesis and molecular biology. Interscience, New York 1966
- Doerr, W., F. Linder, G. Wagner: Aktuelle Probleme aus dem Gebiet der Cancerologie. Springer, Berlin 1966
- Ehrhart, H.: Chemotherapie maligner Bluterkrankungen. *Klin. Wschr.* 45 (1967), 1113-1131
- Emmelot, P.: The molecular basis of cancer chemotherapy in "Molecular Pharmacology", hrg. von Ariens, E. J., Academic Press, New York 1964
- Galton, D. A. G.: The chemotherapy of malignant disease. In: Fulton, W. F. M.: Modern trends in pharmacology and therapeutics. Butterworth, London 1967
- Greenwald, E. S.: Cancer Chemotherapy. Huber, Bern 1973
- Grundmann, E., H. F. Oettgen: Experimental and clinical effects of L-asparaginase. Springer, Berlin 1970
- Hampel, K. E.: Über die Wirkung von Zytostatika auf die Chromosomen des Menschen. *Int. J. clin. Pharmacol.* 1 (1968), 322
- Issekutz, B.: The chemotherapy of cancer. Akadémiai Kiado, Budapest 1968
- Kaiser, R.: Gestagenanwendung bei Genital- und Mammatumoren. Thieme, Stuttgart 1973
- Makinodan, T., G. W. Santos, R. P. Quinn: Immunosuppressive drugs. *Pharmacol. Rev.* 22 (1970), 189
- Marquardt, H.: L-Asparaginase - das erste spezifische Cytostaticum. *Arzneimittel-Forsch.* 11 (1968), 1380
- Meiss, L., Cl. Romieu, B. Serrou: Immuntherapie des Krebses. *Dtsch. med. Wschr.* 98 (1973), 1179-1185
- Müller-Ruchholtz, W.: Grundlinien der Entwicklung und des Aufbaus der modernen Immunologie. *Dtsch. med. Wschr.* 92 (1967), 2030
- Newton, B. A.: Chemotherapeutic compounds affecting DNA. Structure and function. *Advanc. Pharmacol. Chemoth.* 8 (1970), 150
- Obrecht, P.: Die Chemotherapie der Leukämien. *Internist (Berl.)* 9 (1968), 489
- Plattner, P. A.: Chemotherapy of cancer. Elsevier, Amsterdam 1964
- Reid, E.: Biochemical approach to cancer. Pergamon Press, Oxford 1965
- Reis, H. E.: Die Bedeutung der Immunsuppression für die Entstehung und das Wachstum maligner Geschwülste. *Dtsch. med. Wschr.* 96 (1971), 170
- Schmähl, D.: Entstehung, Wachstum und Chemotherapie maligner Tumoren. *Arzneim.-Forsch.* 12 (1970), 1461-1467
- Schnitzer, R. J., F. Hawking: Experimental chemotherapy, Bd. 4, Bd. 5. Academic Press, London 1966/67
- Schwartz, R. S.: Immunosuppressive drugs. *Progr. Allergy* 9 (1965), 246
- Schmidt, C. G.: Krebstherapie mit zytostatischen Verbindungen. *Dtsch. med. Wschr.* 95 (1970), 2207

Chemotherapie der Tumoren

- Aisenberg, A. C.: An introduction to immunosuppressants. *Advanc. Pharmacol. Chemoth.* 8 (1970), 31
- Berenbaum, M. C.: Immunosuppressive agents. *Brit. med. Bull.* 21 (1965), 140
- Bergel, F.: Today's carcinochemotherapy: some of its achievements, failures and prospects. *Ergebn. Physiol.* 62 (1970), 91
- Boulter, P. S.: Treating cancer. *Brit. med. J.* II (1968), 109

Allgemeine Pharmakologie

- Ariens, E. J.: Molecular Pharmacology, Bd. I a. II. Academic Press, New York 1964
- Ariens, E. J.: Receptor theory and structure-action relationship. *Advanc. Drug Res.* 3 (1966), 235
- Ariens, E. J.: Reduction of drug action by drug combination. *Fortschr. Arzneimittel-Forsch.* 14 (1970), 11
- Ariens, E. J.: Drug Design. Academic Press, New York 1971

- Bacq, Z. M.: Fundamentals of biochemical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1971
- Baker, de S. B., G. A. Neuhans (Hrsg.): Toxicological problems of drug combinations. Excerpta medica 1972
- Barlow, R. B.: Introduction to chemical pharmacology, 2. Aufl. Methuen, London 1964
- Beckman, H.: Dilemmas in drug therapy. Saunders, London 1967
- Belleau, B.: Patterns of ligand-induced changes on a receptor surface: The water extrusion hypothesis. In: Ariens, E. J.: Physicochemical aspects of drug action. Pergamon Press, Oxford 1968
- Belleau, B.: Physico-chemical aspects of drug action. Proc. Third Intern. Pharmacol. Meeting, Sao Paulo, July 1966, Pergamon Press, Oxford 1968
- Brodie, B. B.: Drugs and enzymes. Pergamon Press, Oxford 1964
- Brodie, B. B.: Physicochemical and biochemical aspects of pharmacology. J. Amer. med. Ass. 202 (1967), 600
- Brodie, B. B., J. R. Gillette: Concepts in biochemical pharmacology. Handbuch der experimentellen Pharmakologie Bd. 33, 2. Springer, Berlin 1971
- Brodie, B. B., W. M. Heller: Bioavailability of drugs. Karger, Basel 1972
- Brodie, B. B.: Bioavailability of drugs. Pharmacology, 8 (1972), 21-32
- Burger, A.: Medicinal chemistry. Interscience, New York 2nd ed. 1970
- Burns, J. J.: Evaluation and mechanisms of drug toxicity. Ann. Acad. Sci. (New York) 123 (1965), 1
- Burow, W., H. Lüllmann: Vorschläge zur gesetzlichen Regelung der Prüfung und Einführung von Arzneimitteln. Thieme, Stuttgart 1971
- Cahen, R. L.: Evaluation of the teratogenicity of drugs. Clin. Pharmacol. Ther. 5 (1964), 480
- Campbell, P. N. (ed.): The interaction of drugs and subcellular components in animal cells. Churchill, London 1968
- Collier, H. O. J.: Tolerance, physical dependence and receptors. Advanc. Drug Res. 3 (1966), 171
- Cooksley, W. G. E., L. W. Powell: Drug metabolism and interaction with particular reference to the liver. Drugs 2 (1971), 1
- McCrorry, W. W. (Hrsg.): Drugs and the unborn child. Clin. Pharmacol. Ther. 14 (1973), 621-770
- Csaky, T. Z.: Introduction to general pharmacology. Meredith Corporation, New York 1969
- Danielli, J. F., J. F. Moran, D. J. Triggle: Fundamental concepts in drug-receptor interactions. Academic Press, New York 1970
- Deneau, G. A., M. H. Seever: Pharmacological aspects of drug dependence. Advanc. Pharmacol. 3 (1964), 267
- Dengler, H. J. (ed.): Pharmacological and clinical significance of pharmacokinetics. Schattauer, Stuttgart, 1970
- Dengler, H. J., W. Wirth (Hrsg.): Klinische Pharmakologie. Arzneimittelforsch. 23 (1973), 1125
- Doll, R.: Unwanted effects. Brit. med. Bull. 27 (1970), 25
- Done, A. K.: Developmental pharmacology. Clin. Pharmacol. Ther. 5 (1964), 432
- Dowling, H. F.: Responsibility for testing drugs in humans. J. Amer. med. Ass. 187 (1964), 212
- La Du, B. N., H. G. Mandel, E. L. Way: Fundamentals of drug metabolism and drug disposition. Williams & Wilkins, Baltimore 1971
- Ehrenpreis, S., J. H. Fleisch, T. W. Mittag: Approaches to the molecular nature of pharmacological receptors. Pharmacol. Rev. 21 (1969), 131
- Ehrenpreis, S.: Drug-macromolecular interaction: implications for pharmacological activity. Fortschr. Arzneimittel-Forsch. 14 (1970), 59
- Ehrhart, G., H. Ruschig: Arzneimittel (Entwicklung, Wirkung, Darstellung). Chemie, 2. Aufl., Weinheim 1971/72
- Eichler, I.: Inkompatibilitäten von Arzneimitteln. Tägliche praxis 12 (1971), 303-308
- Fishman, W. H.: Metabolic conjugation and metabolic hydrolysis. Academic Press, New York 1970
- Furchgott, R.: The use of β -haloalkamines in the differentiation of receptors and in the determination of dissociation constants of receptor-agonist complexes. Advanc. Drug Res. 3 (1966), 21
- Gibaldi, M., G. Levy, H. Weintraub: Drug distribution and pharmacologic effects. Clin. Pharmacol. Ther. 12 (1971), 734-742
- Gillette, J. R.: Biochemistry of drug oxidation and reduction by enzymes in hepatic endoplasmic reticulum. Advanc. Pharmacol. 4 (1966), 219
- Gladtko, E., H. M. von Hattingberg: Pharmakokinetik. Springer, Berlin 1973
- Glasson, B.: Influence de la liaison protéinique des médicaments sur leur métabolisme. Actualités Pharmacol. 23 (1970), 109
- Gourley, D. R. H.: Basic mechanisms of drug action. Fortschr. Arzneimittelforsch. 7 (1964), 11
- Gourley, D. R. H.: Factors modifying drug action in the body. In: Fulton, W. F. M.: Modern trends in pharmacology and therapeutics. Butterworth, London 1967
- Greim, H.: Therapeutische Möglichkeiten durch die Induzierbarkeit arzneimittelabbauender Enzyme. Dtsch. med. Wschr. 95 (1970), 2196
- Heintz, R.: Erkrankungen durch Arzneimittel. Thieme, Stuttgart 1966
- Hesse, E.: Rausch-, Schlaf- und Genußgifte. Enke, 3. Aufl., Stuttgart 1966
- Hoigné, R.: Arzneimittelallergien. Huber, Bern 1965
- Holland, W. C.: Molekulare Pharmakologie. Thieme, Stuttgart 1966
- Hüter, J.: Übergang von Medikamenten in die Muttermilch und Nebenwirkungen beim gestillten Kind. Thieme, Stuttgart 1970
- Ing, H. R.: The pharmacology of homologous series. Fortschr. Arzneimittelforsch. 7 (1964), 306
- Inglis, B.: Drugs, doctors and diseases: A survey of the pharmaceutical industry. Deutsch, London 1965
- Jick, A., T. C. Chalmers: Drug combinations, uses, dangers and fallacies. Clin. Pharmacol. Ther. 5 (1964), 673
- Kahl, G. F.: Veränderungen der Abbaugeschwindigkeit von Arzneimitteln und ihre Bedeutung für die Pharmakotherapie. Klin. Wschr. 49 (1971), 384-388
- Kissel, P., D. Barrucaud: Placebo et effect placebo en médecine. Masson, Paris 1964
- Klaus, W.: Pharmakologische Grundlagen der Arzneimittelgewinnung. Pharmazut. Z. 110 (1965), 294
- Klingberg, M. A., A. Abramovici, J. Chemke: Drugs and fetal development. Plenum, New York 1972
- Klinger, W.: Arzneimittelnebenwirkungen. Fischer, Stuttgart 1971
- Koller, T., H. Erb: Medikamentöse Pathogenese fetaler Mißbildungen. Karger, Basel 1964
- Koppányi, T., M. A. Auery: Species differences and the clinical trial of new drugs: a review. Clin. Pharmacol. Ther. 7 (1966), 250
- Korolkovas, A.: Essentials of molecular pharmacology. Wiley, New York 1970
- Kuemmerle, H. P., Gossens, N. (Hrsg.): Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. 2. Aufl., Thieme, Stuttgart 1973
- Lakshminarayanaiah, N.: Transport phenomena in membranes. Academic Press, New York 1969
- Laubenthal, F.: Sucht und Mißbrauch. Thieme, Stuttgart 1964
- Laurence, D. R., A. L. Bacharach: Evaluation of drug activities: Pharmacometrics. Bd. I a. II. Academic Press, New York 1970
- Löhr, G. W., H. D. Waller: Pharmakogenetik und Präventivmedizin. Thieme, Stuttgart 1966
- Lüdin, H.: Blut- und Knochenmarksschädigungen durch Medikamente. Schweiz. med. Wschr. 95 (1965), 1027
- Lüllmann, H., A. Ziegler: A transient state concept of drug receptor interaction. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. 280 (1973), 1-21

- Mackay, D.: A new method for the analysis of drug receptor interactions. *Advanc. Drug. Res.* 3 (1966), 1
- Martin, E. W.: Hazards of medication. Lippincott, Philadelphia 1971
- Martini, P., G. Oberhofer, E. Welte: Methodenlehre der therapeutisch klinischen Forschung. 4. Aufl. Springer, Berlin 1968
- Mellet, L. B.: Comparative drug metabolism. *Fortschr. Arzneimittelforsch.* 13 (1969), 136
- Meyler, L., A. Herxheimer: Side effects of drugs 7, (1968–1971). Elsevier Excerpta Med., Amsterdam 1972
- Meyler, L., H. M. Peck (eds.): Drug induced diseases. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1970
- Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen, 5. Aufl. Thieme, Stuttgart 1972
- Moser, R. H.: Diseases of medical progress, 3. Aufl. Thomas, Springfield 1969
- Netter, K. J.: Genetische Ursachen abnormer Arzneimittelwirkungen. *Internist* 5 (1964), 224
- Paton, W. D. M., H. P. Rang: A kinetic approach to the mechanism of drug action. *Advanc. Drug Res.* 3 (1966), 57
- Pecile, A., C. Finzi: The foeto-placental unit. *Proc. of an Internat. Symposium held in Milan, Italy.* Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1969
- Pietsch, P.: Pathologie und Klinik medikamentöser Schäden des Verdauungskanal. Fischer, Jena 1965
- Porter, R., M. O'Connor (eds.): Molecular properties of drug receptors. A Ciba Foundation Symp. Churchill, London 1970
- Prescott, L. F.: Clinically important drug interactions. *Drugs*, 5 (1973), 161–186
- Quevaullier, A.: Activité des médicaments en fonction de l'état pathologique experimental. *Actualités Pharmacol.* 20 (1967), 133
- Rabin, B. R., R. B. Freedman: Effects of drugs on cellular control mechanisms. Macmillan, Houndmills 1971
- Raspe, G. (ed.): Schering workshop on pharmacokinetics. Pergamon, Oxford 1970
- Rescigno, A., G. Segre: Drug and tracer kinetics. Blaisdell, Waltham, Mass. 1966
- Richards, R. K.: Clinical pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1968
- Robelet, A., F. Guerrin, F.: L'émination biliaire des médicaments. *Actualités Pharmacol.* 19 (1966), 91
- van Rossum, J. M.: Receptor theory in enzymology, in "Molecular Pharmacology". Academic Press, New York 1964
- van Rossum, J. M.: Limitations of molecular pharmacology. *Advanc. Drug Res.* 3 (1966), 189
- Samter, M., C. W. Parker: Hypersensitivity to Drugs. Vol. I in *International Encyclopedia of Pharmacology and Therapeutics*, Section 75. Pergamon Press, Oxford 1972
- Schanker, L. S.: Physiological transport of drugs. *Advanc. Drug Res.* 1 (1964), 71
- Schindel, L.: Placebo und Placebo-Effekte in Klinik und Forschung. *Arzneimittel-Forsch.* 17 (1967), 892
- Schindel, L.: Placebo-induced side-effects in Meyler L. und H. M. Peck: Drug induced diseases. Excerpta Medica Foundation, Amsterdam 1970
- Schreiner, G. E., J. F. Maher: Toxic nephropathy. *Amer. J. Med.* 38 (1965), 409
- Smith, R. L.: The biliary excretion and enterohepatic circulation of drugs and other organic compounds. *Fortschr. Arzneimittelforsch.* 9 (1966), 299
- Spain, D. M.: Iatrogene Krankheiten. Thieme, Stuttgart 1967
- Stanbury, J., J. B. Wyngaarden, D. S. Fredrickson: The metabolic basis on inherited disease. 2. Aufl. McGraw-Hill. New York 1966
- Sturm, A.: Mitteilung des Vorstandes der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin zur Aufstellung von Richtlinien für die klinische Prüfung von Arzneimitteln. *Klin. Wschr.* 43 (1965), 698
- Swidler, G.: Handbook of Drug Interactions Wiley, New York 1971
- Turner, R. A.: Screening methods in pharmacology. Academic Press, New York 1965
- Uehleke, H.: Stoffwechsel von Arzneimitteln als Ursache von Wirkungen, Nebenwirkungen und Toxizität. In: *Progress in Drug Research* 15, 147. Birkhäuser Verlag, Basel 1971
- Vesell, E. S.: Drug metabolism in man. *Annals N. Y. Acad. Sci.* 179 (1971)
- Waud, D. R.: Pharmacological receptors. *Pharmacol. Rev.* 20 (1968), 49
- de Weck, A. L., J. R. Fley: Immunotolerance to simple chemicals. Karger, Basel 1966
- West, G. B., J. M. Harris: Pharmacogenetics; a fresh approach to the problem of allergy. *Ann. Acad. Sci.* 118 New York (1965), 439
- Zaimis, E.: Evaluation of new drugs in man. Pergamon Press, Oxford 1964

Vergiftungen

- Albert, A.: Selective toxicology, 4. Aufl. Methuen, London 1968
- Arcos, J. C., M. F. Argus, G. Wolf: Chemical induction of cancer. Academic Press, New York 1968
- Beutler, E.: Drug-induced hemolytic anemia. *Pharmacol. Rev.* 21 (1969), 73
- Bidstrup, P. L.: Toxicity of mercury and its compounds. Elsevier, Amsterdam 1964
- Bock, H. E.: Biochemische Befunde an Kranken mit Pilzvergiftung. *Klin. Wschr.* 42 (1964), 1039
- Boyland, E.: Mechanism of carcinogenesis: chemical, physical and viral. *Brit. med. Bull.* 20 (1964), 87
- Braun, W., A. Dönhardt: Vergiftungsregister. Thieme, Stuttgart 1970
- Brugsch, H., O. R. Klimmer: Vergiftungen im Kindesalter. Enke, Stuttgart 1966
- Bücherl, W., E. Buckley: Venomous animals and their venoms Vol. II. Venomous vertebrates. Academic Press, New York 1971
- Büchner, M., A. Nowack, I. Dieter: Leitfaden der toxikologischen und chemischen Analyse. Steinkopff, Dresden 1968
- Cahen, R. L.: Experimental and clinical chemoteratogenesis. *Advanc. Pharmacol.* 4 (1966), 263
- Cheymol, J., F. Bourillet: D'une nouvelle classe de substance biologiques: tétrodotoxine, saxitoxine, tarachitoxine. *Actualités pharmacol.* 19 (1966), 1
- Cheymol, J., F. Bourillet, M. Roch-Arveiller: Venins et toxines de serpents, espèces neuromusculaires. *Actualités pharmacol.* 25 (1972), 179–240
- Clark, J. M., C. J. Lamberts: Pulmonary oxygen toxicity: a review. *Pharmacol. Rev.* 23 (1971), 37–133
- Cluff, L. E.: Adverse reaction to drugs: methods of study. In: *Clinical pharmacology*. Pergamon Press, Oxford 1966
- Czok, G.: Toxische Stoffe in naturbelassenen Nahrungsmitteln. *Med. u. Ernähr.* 9 (1968), 57
- Daudel, P., R. Daudel: Chemical carcinogenesis and molecular biology. Interscience publishers, New York 1966
- Deichmann, W. B., H. W. Gerarde: Symptomatology and therapy of toxicological emergencies. Academic Press. New York 1969
- Doll, R., A. B. Hill: Mortality in relation to smoking: ten years' observation of British doctors. *Brit. med. J.* 1 (1964), 1451
- Euler, U. S. von: Tobacco alkaloids and related compounds. Pergamon Press, Oxford 1965
- Evans, M. H.: Mechanism of saxitoxin and tetrodotoxin poisoning. *Brit. med. Bull.* 25 (1969), 263
- Flenley, D. C., K. W. Donald: Oxygen therapy in respiratory failure and cardiac circulatory collapse. In: *Fulton, W. F. M.: Modern trends in pharmacology and therapeutics*. Butterworth, London 1967

- Flury, F., F. Zernik: Schädliche Gase. Springer, Berlin 1969
- Friedberg, K. D.: Antidote bei Blausäurevergiftungen. Arch. Toxikol. 24 (1968), 41
- Goldblatt, L. S.: Aflatoxin. Academic Press, New York 1969
- Goyer, R. A.: Lead and the kidney. Current topics in pathology (Ergeb. der Path.) 55, 1. Springer, Berlin 1971
- Habermann, E.: Biochemie, Pharmakologie und Toxikologie der Inhaltsstoffe von Hymenopterengiften. Ergebn. Physiol. 60 (1968), 57
- Habermann, E.: Bee and wasp venoms. Science 177 (1972), 314–320
- Habermehl, G.: Chemie und Biochemie von Amphibiengiften. Naturwissenschaften 56 (1969), 615
- Hammond, P. B.: Lead poisoning. An old problem with a new dimension. Essay Toxicol. 1 (1969), 115
- Haugaard, N.: Cellular mechanisms of oxygen toxicity. Physiol. Rev. 48 (1968), 311
- Hawkins, R. D., H. Kalant: The metabolism of ethanol and its metabolic effects. Pharmacological Reviews 24 (1972), 67–157
- Henriques, O. B., K. Masek, S. B. Henriques, H. Raskova: Pharmakologie und toxicology of naturally occurring toxins. Pergamon Press, Oxford 1971
- Henschler, D.: Veränderungen der Umwelt – Toxikologische Probleme. Angew. Chemie 85 (1973), 317–326
- Hicks, R. M.: Air-Borne lead as an environmental toxin. Chem.-Biol. Interactions 5 (1972), 361–390
- Kao, C. Y.: Tetrodotoxin, saxitoxin, and their significance in the study of excitation phenomena. Pharmacol. Rev. 18 (1966), 997
- Kiese, M.: The biochemical production of ferrihemoglobin-forming derivatives from aromatic amines, and mechanisms of ferrihemoglobin formation. Pharmacol. Rev. 18 (1966), 1091
- Klatskin, G.: Toxic and drug-induced hepatitis. In: Schiff, L.: Diseases of the liver. Lippincott, Philadelphia 1969
- Klimmer, O. R.: Schwermetallantidote. Arch. Toxikol. 24 (1968), 15
- von Kreybig, T.: Experimentelle Praenatal-Toxikologie. Arzneimittel-Forschung, 17. Beiheft. Editio Cantor KG, Aulendorf 1968
- Lamarche, M., R. Royer: La réaction vasomotrice médicaments-alcool. Actualités Pharmacol. 20 (1967), 99
- Langendorff, H.: Grundlagen und Möglichkeiten eines biologisch-chemischen Strahlenschutzes bei äußerer Strahleneinwirkung. Arzneimittel-Forsch. 15 (1965), 463
- Ledingham, I.: Current status of hyperbaric oxygen therapy. In: Fulton, W. F. M.: Modern trends in pharmacology and therapeutics. Butterworth, London 1967
- Lillehoj, E. B.: Fungal toxins. Essay toxicol. 2 (1970), 1
- Ludewig, R., K. H. Lohs: Akute Vergiftungen. 3. Aufl., Fischer, Stuttgart 1971
- Maier-Bode, H.: Herbizide und ihre Rückstände. Ulmer, Stuttgart 1971
- Mardones, J.: Pharmacogénétique de l'alcoolisme. Actualités Pharmacol. 21 (1968), 1
- Martini, G. A., Ch. Bode: Metabolic changes induced by alcohol. Springer, Berlin 1971
- McCutcheon, R. S.: Teratology. Essays Toxicol. 1 (1969), 61
- Melching, H. J., C. Streffer: Zur Beeinflussung der Strahlenempfindlichkeit von Säugetieren durch chemische Substanzen. Fortschr. Arzneimittelforsch. 9 (1966), 11
- Meldrum, B. S.: The action of snake venoms on nerve and muscle. Pharmacol. Rev. 17 (1965), 393
- Miller, E. C., J. A. Miller: Mechanism of chemical carcinogenesis: Nature of proximate carcinogens and interactions with macromolecules. Pharmacol. Rev. 18 (1966), 805
- Minton, S. A.: Snake Venoms and Envenomation. Marcel Dekker, New York 1971
- Moeschlin, S.: Klinik und Therapie der Vergiftungen. 5. Aufl. Thieme, Stuttgart 1972
- Nolte, H.: Die Sauerstoffintoxication. Prakt. Anästh. u. Wiederbelebung 3 (1968), 280
- O'Brien, R. D.: Poisons as tools in studying the nervous system. Essays Toxicol. 1 (1969), 1
- Oettel, H.: Rauchen und Gesundheit. Ärzteblatt Rheinland-Pfalz 1965, 217
- Owens, R. G.: Carcinogens. Science 168 (1970), 1193
- Passay, R. D.: Smoking and cancer. Nature 219 (1968), 1549
- Purchase, I. F. H.: Mycotoxins in human health. Macmillan, Houndmills 1972
- Raab, W., H. Kleinsorge: Diagnose von Arzneimittellergien. Urban & Schwarzenberg, München 1968
- Raskova, H.: Mechanisms of drug toxicity. Pergamon Press, Oxford 1968
- Raudonat, H. W.: Recent advances in the pharmacology of toxins. Pergamon Press, Oxford 1964
- Roe, F. J. C., M. C. Path: The relevance of proclinical assesment of carcinogenesis. Clin. Pharmacol. Ther. 7 (1966), 77
- Ross, W. C. J.: Biological alkylating agents. Butterworth, London 1967
- Russell, F. E.: Pharmacology of animal venoms. Clin. Pharmacol. Ther. 8 (1967), 849
- Schievelbein, H.: Nicotin. Thieme, Stuttgart 1968
- Schlosser, L.: Periodisch erscheinende Literaturzusammenstellungen. Arch. Toxicol. 23 (1968), 299; 24 (1969), 345; 25 (1969), 338; 26 (1970), 311; 27 (1971), 315; 28 (1972), 305
- Scholz, H.: Über die Wirkung des Kugelfischgiftes Tetrodotoxin. Dtsch. med. Wschr. 94 (1969), 916
- Smith, F. A.: Pharmacology of fluorides. In: Handbuch des experimentellen Pharmakologie, Bd. XX/1. Springer, Berlin 1966
- Smith, R. P.: The significance of methemoglobinemia in toxicology. Essay Toxicol. 1 (1969), 83
- Smoking and health. U.S. Dept. of Health, Education a. Welfare, Washington 1964, Kurzfassung in Brit. med. J. 1 (1964), 133
- Strubelt, O., D. Bargfeld: Toxikologie der Trinkwasserfluoridierung. Dtsch. med. Wschr. 98 (1973), 778–783
- Swart, A. G., B. C. P. Polak, L. Meyler: Muttermilch und Arzneimittel. tägl. praxis 14 (1973), 351–356
- Swidler, G.: Handbook of drug interactions. Wiley & Sons, New York 1971
- Tremolières, J., R. Lowy: Données actuelles sur la toxicité de l'alcool. Actual. Pharmacol. 17 (1964), 191
- Trauhaut, R.: Potential carcinogenic hazards from drugs. Springer, Berlin 1967
- Vogel, F., G. Röhrdorn: Chemical mutagenesis in mammals and man. Springer, Berlin, 1970
- Wirth, W., G. Hecht, C. Gloxhuber: Toxikologie-Fibel. 2. Aufl., Thieme, Stuttgart 1971

Zeittafel

- Fulton, J. F., L. G. Wilson: Selected readings in the history of physiology. 2. Aufl. Thomas, Springfield 1966
- Holmstedt, B., G. Liljestrand: Readings in pharmacology. Pergamon Press, Oxford 1963
- Holmstedt, B.: In "Ethnopharmacologic search for psychoactive drugs", hrsg. von D. H. Efron u. Mitarb. Public Health Serv. Publ. No. 1645, S. 3. U.S. Dept. Health, Education and Welfare, Washington D.C., 1967
- Jsekutz, B.: Die Geschichte der Arzneimittelforschung. Akadémiai Kiadó, Budapest 1971
- Kuschinsky, G.: The influence of Dorpat on the emergence of pharmacology as a distinct discipline. J. Hist. Med. allied Sci. 23 (1968), 258
- Lembeck, F., W. Giere: Otto Loewi. Ein Lebensbild in Dokumenten. Springer, Berlin 1968
- The excitement and fascination of science. A collection of autobiographical and philosophical essays. Annual Rev. Inc., Palo Alto 1965.

XV. Sachverzeichnis

- Abführmittel 89ff
Abhängigkeit 267
– körperliche 267
– psychische 267
Abklinggeschwindigkeit 52
Acarus scabiei 208
Acedicon® s. Thebacon 121
Acenocoumarol 71
Acetaminophen 113
Acetazolamid 78
Acetexa® s. Nortriptylin 157
Acethropan® s. Corticotropin 165
Acetylcholin und Endplatte 94f
– in den Ganglien 31
– muscarinartige Wirkung von 9
– nicotinartige Wirkung von 9
– im Parasympathikus 2f
– Rezeptor, postganglionär 7
– Struktur von 7
– Wirkungsmechanismus des 4
Acetyldigoxin 52, 55
β-Acetyldigoxin 52, 55
Acetylen 139
N-Acetyl-D, L-Penicillamin 279
Acetylin® s. Acetylsalicylsäure 111
Acetylmorphin 116
N-Acetylcystein 124
N-Acetyl-muraminsäure 215
Acetylsalicylsäure 73, 111, 112
Achromycin® s. Tetracyclin 219
Acida 88
Acidum acetylosalicylicum 111
– bei rheumatischen Erkrankungen 112
– citricum 88
– hydrochloricum 88
– lacticum 239
– salicylicum 111, 239
– tannicum 87
Acranil® s. bei Mepacrin 231
Acridinderivate 202
ACTH 165, 166, 174
Adalin® s. Carbromal 126
Adamantanamin 231
addiction 267
Addition 258
Adelphan® s. Dihydralazin 34, 45
Adenin 235, 236
Adenosin 35
Adenosindiphosphat 35
Adenosintriphosphat 35
Adenylzyklase 17, 83, 174
Adeps lanae 238
Adermin 195
ADH 167
Adiposetten® s. Norpseudoephedrin 267
Adiuretin 83, 167
Adonis vernalis 46
ADP 35
Adrenalin 2, 14ff, 44, 49, 174
– bei Lokalanästhesie 106
– positiv inotrope Wirkung des 56
Adrenalinum hydrochloricum 44
Adrenalinumkehr 27
Adrenalinverwandte 21ff
adrenerg 2
adrenerge Substanzen 14ff
adrenocorticotropes Hormon 165
Adriano® s. Phenylephrin 21, 22
Adstringentien 87
Adumbran® s. Oxazepam 159
Aethacridin 202, 203
Äthanol 33, 283, 287
– zur Desinfektion 199
– als Euphorikum 148
– als Hypnotikum 126
Äther 135f
ätherische Öle 124
Äthinylöstradiol 188, 190
Äthisteron 191
Äthylalkohol s. Äthanol 33, 126, 287
Äthylidicumarin 70, 71
Äthylen 139
Äthylendiamintetraessigsäure 51, 66, 85, 275
Äthylenglykol 283
Äthylmorphin 116
Affinität 242
Aflatoxin 293
Aflun® s. Fluoride 281
Agar-Agar 91
Agedal® s. Noxiptilin 157
Agenoral® s. Kontrazeptiva 193
Agitiertheit, Pharmaka gegen 132
Aglucon 46
Agonisten 3, 241
Ajmalicin 32
Ajmalin 32, 58
Akineton® s. Biperiden 103
D-Alanin 227
Aldactone® s. Spironolacton 82
Aldehyde 199
Aldocorten® s. Aldosteron 183
Aldometil® s. α-Methyl-dopa 30, 45
Aldosteron 82, 183
Aldosteronantagonisten 82
Aldrin 204
Alexan® s. Cytarabin 231, 236
Alkohole 148, 199, 283, 287
– als Hypnotika 126
Alkoholhalluzinose 289
Alkoholismus 289
Alkoholvergiftung 289
alkylierende Substanzen 233, 292
N-alkylierte Barbiturate 139
Allergie 265
allergische Reaktionen 265
Allium sativum 91
Alloferin® s. Toxiferin 98
Allopurinol 114, 236
Alloxan 174
Aloe 89
Alprenolol 28, 29
Aludrin® s. Isoproterenol 20, 22, 23, 44, 61, 62
Aludrox® s. Aluminiumhydroxydgel 88
Aluminium aceticum 88
Aluminiumbisclofibrat 75
Aluminiumhydroxydgel 88
Alupent® s. Orciprenalin 22, 23, 44, 61, 62
Amanita muscaria 9, 291
– phalloides 291
Amantadin 103, 231
Amatoxine 291
Amblosin® s. Ampicillin 216, 217
AMCHA s. Tranexamsäure 72
Ameisensäure 290
Amidopyrin 110
– bei rheumatischen Erkrankungen 114
Amidotrizoat 284
Amine, tertiäre 259
–, quartäre 259
p-Amino-benzoesäure 65, 211, 225
ε-Aminocapronsäure 72
Aminoglucoside 221
2-Aminoheptan 21
p-Aminohippursäure 77
δ-Aminolaevulinsäure 276
p-Aminomethylbenzoesäure 72
p-Aminomethyl-cyclohexan-carbonsäure 72
Aminopenicillansäure 214

Aminophenazon 110
 – bei rheumatischen Erkrankungen 114
 p-Aminophenolderivate 110, 112
 Aminophyllin 44, 61
 Aminopterin 235
 6-Aminopurin 235
 p-Aminosalicylsäure 225, 226, 265
 Amino^x s. p-Aminosalicylsäure 226
 Aminoxydase 18, 19
 Amitriptylin 150, 153, 157
 Ammoniak 282
 – Ausscheidung von 77
 Ammoniakdämpfe 273
 Ammonium bituminosulfuricum 239
 Amöbeninfektion 229
 3',5'-AMP 16, 83, 164, 174
 Amphetamin 3, 16, 22, 161
 – als Euphorikum 148
 d-Amphetamin 161
 Amphetaminil 161
 Amphotenside 202
 Amphotericin B 224
 Ampicillin 216, 217, 221
 Amuno[®] s. Indometacin 110 ff
 Amylnitrit 60
 AN 1 161
 Anabactyl[®] s. Carbenicillin 217
 Anabolika 186
 Anaemia perniciosa 64
 Anämien 63
 – aplastische 66
 – hämolytische 66
 – makrozytäre 65
 Anaesthesin[®] s. Ethoform 109
 Anafranil[®] s. Clomipramin 157
 Analeptika 162
 Analgetika 109 ff
 Analogpräparate 243
 Ancrod[®] s. Arvin 69
 Androcur[®] s. Cyproteron 186
 Androgene 184 ff
 – als Zytostatika 237
 Androsteron 185
 Aneurin[®] s. Meprobamat 101, 158
 Aneurin 194
 Angina pectoris 59 ff
 – Mittel gegen 59
 – Therapie der 61
 Angiotensin 43, 76
 Angiotensinamid 43
 Anhalonium 150
 Anilinderivate 112
 – Methämoglobinbildner 274
 Ankylostoma 92
 Anorektika 161
 Anovlar[®] s. Kontrazeptiva 191, 193
 Antabus[®] s. Disulfiram 289
 Antacida 88
 Antagonismus 241 ff
 Antagonisten 3, 242

Antamanid 291
 Anteron[®] s. gonadotrope Hormone 167
 Anthelminthika 91 ff
 Anthrachinonderivate 89
 Anthralin[®] s. Dithranol 239
 Anthranol 90
 Anthron 89
 Antiandrogene 186
 Antiarrhythmika 56 ff
 – Anwendung bei Dysrhythmien 59
 Antiepileptika 208 ff
 Anticholinesterasen 10, 101, 205
 Antidepressiva 156
 Antidiabetika, orale 71, 176 ff
 Antidiuretika 82
 antidiuretisches Hormon 83, 167
 Antidot, chemisches 270
 – funktionelles 270
 – spezifisches 270
 Antiemetika 133
 Antiepileptika 144 ff
 antibrillatorische Substanzen 56 ff
 Antigen-Antikörper-Reaktion 265
 Antigestagene 189
 Antihistaminika 41 f
 antiinfektiöse Therapie 197 ff
 Antikoagulantien, s. Blutgerinnung 66 ff
 antikonzepitionelle Mittel 192
 Antikörper, sympathisches Nervensystem 3
 Antilymphozytenglobulin 232
 Antimetabolite 235
 antimikrobielle Wirkstoffe 208 ff
 antineuralgische Mischpräparate 113
 Antiphlogistika, schleimhautwirk-same 88
 Antiöstrogene 188
 Antiparkinsonmittel 102
 Antiphlogistika 109 ff
 – Auswertung von 113
 Antipyretika 109 ff
 Antiseptika 197 ff
 Antitussiva 123
 Anturano[®] s. Sulfinpyrazon 114
 Anvitoff[®] s. Tranexamsäure 72
 Anxiolytika 157
 Apertase[®] s. Hyaluronidase 87
 Apoferritin-Ferritin 63
 Apomorphin 269
 Aponal[®] s. Doxepin 157
 Appetitzügler 161
 Applikationsarten 253
 Aprobarbital 130
 Aprotinin 73
 Aptin[®] s. Alprenolol 28, 29
 Aquamox[®] s. Quinethazon 81
 Aquo-Cytobion[®] s. Hydroxocobalamin 64, 273
 Arachnizide 208

Arbuz[®] s. Proteinase 88
 Areca catechu 9
 Arecolin 8 ff
 Argentum nitricum 87, 202, 239
 Aristamid[®] s. Sulfisomidin 211
 Arovit[®] s. Vitamin A 194
 Arsen 64, 279
 Arsenik 236, 279
 Arsenverbindungen, organische 279
 – Amöben 230
 Arsphenamin 210, 279
 Artane[®] s. Trihexyphenidyl 103
 Arterenol[®] s. Noradrenalin 20, 22, 106
 Artosin[®] s. Tolbutamid 176
 Arvin 69
 Arytmal[®] s. Ajmalin 58
 Arzneimittelabhängigkeit 267
 Arzneimittelinterferenzen 266
 Arzneimittelkrankheit 266
 Arzneimittelmißbrauch 267
 Arztseife „Beiersdorf“[®]
 s. Hexachlorophen 198
 Ascariden 92
 Ascaridol[®] s. Anthelminthika 91
 Ascorbinsäure 64, 195
 Ascorbinsäure bei idiopathischer Methämoglobinbildung 274
 Aspartat 64
 L-Asparaginase 236
 Aspergillus flavus 293
 Asperula odorata 70
 Aspidinolfilicin 91
 Aspirin[®] s. Acetylsalicylsäure 111
 Asthma bronchiale, Therapie des 44
 A.T.10[®] s. Dihydrotachysterin 173, 196
 Ataraktika 157
 Atebrin[®] s. Mepacrin 231
 Atherolip[®] s. Clofibrat 75
 Atheropront[®] s. Clofibrat 75
 Atosil[®] s. Promethazin 41, 133, 152 f
 ATP 35
 Atropa belladonna 11
 Atropin 3, 5, 11 ff
 – bei Parkinsonismus 102
 Au¹⁹⁸ 233
 Aufnahme von Pharmaka 253
 Aureomycin[®] s. Chlortetracyclin 219, 230
 Aureotan[®] s. Aurothioglucose 115
 Aurothioglucose 115
 Austauschtransfusion 270
 Avacan[®] s. Spasmolytika 35
 Avil[®] s. Pheniramin 41
 Axerophthol 194
 Azathioprin 235
 Azulfidine s. Salazosulfapyridin 213
 Bacillus brevis 224
 – colistinus 224
 – polymyxa 224

- Bacillus subtilis 223
 Bacitracin 223
 – gegen Amöben 230
 Bacterium Leuconostoc mesenteroides 73
 Bactrim® s. Trimethoprim und Sulfamethoxazol 213, 222
 bakteriostatisch 197
 bakterizid 197
 BAL s. Dimercaprol 115, 274, 280
 Bamethan 22, 23
 Bandwürmer 91
 Banthin® s. Methanthelin 12, 14
 Barbital 128, 130
 Barbituratabusus 131
 Barbiturate 127 ff
 – Dissoziation der 127
 Barbituratvergiftung 129
 – Therapie der 129
 Barbitursäurederivate 127 ff, 145
 – als Antiepileptika 145
 Barium 35, 39
 Bariumsulfid 239
 Barium sulfuricum 284
 Basen, Vergiftungen mit 281
 Bateman-Funktion 253 ff
 Baycaron® s. Mefrusid 80, 81
 Baycillin® s. Phenoxypentylpenicillin 216
 Bayer 205® s. Suramin 231
 Baytinal® s. Buthalital 141
 Beflavin® s. Vitamin B₂ 195
 Belladonnawurzel 102
 Bemegrid 130, 162
 Benadon® s. Vitamin B₆ 195
 Benadryl® s. Diphenhydramin 41
 Benemid® s. Probenecid 114, 215, 218
 Benerva® s. Vitamin B₁ 194
 ben-u-ron® s. Paracetamol 113
 Benzalkonium 201
 Benzathinpenicillin 215, 216, 218
 Benzbromaron 114
 Benzedrin® s. Amphetamin 16, 22, 148, 161
 Benzin 282
 Benzodiazepin-Derivate 132, 150, 158
 Benzoessäure 199
 Benzöstrol 189
 Benzol 282
 Benzothiadiazinanaloga 80
 Benzothiadiazinderivate 79 ff
 Benzpyren 292
 Benzylbenzoat 208
 Benzylpenicillin 214 ff
 Bepheniumhydroxynaphthoat 92
 Bericillin® s. Pivampicillin 216, 217
 Berliner Blau 277
 Bernsteinsäureimidderivate 146
 Betabion® s. Vitamin B₁ 194
 Betäubungsmittel 148
 Bicarbonat 77
 Betaxin® s. Vitamin B₁ 194
 Betazol 40
 Betelnuß 9
 Bienengift 291
 Biguanidderivate 177
 Biloptin® s. Iopodat 284
 Bilsenkraut 11
 Binotal® s. Ampicillin 216, 217
 Bioavailability 262
 Biocide 269
 Biogastrone® s. Carbenoxolon 88
 biogene Amine 39
 biologische Streuung 246
 biologische Verfügbarkeit 262
 Biotransformation 256, 257
 Biperiden 103
 Birkenteer 239
 Bisacodyl 90
 Bishydroxycoumarin 70
 Bismutum subgallicum 87
 Bisolvon® s. Bromhexin 124
 Bisphenyle, polychlorierte 283
 Bistreptase® s. Streptokinase 72
 Blausäure 272
 Blei 275 ff
 Blindversuch 261
 α - bzw. β -Blocker s.
 α - bzw. β -Rezeptoren
 blockierende Substanzen 27 ff, 59
 Blut 63 ff
 Blutegel 69
 Blutersatzmittel 73 ff
 Blutgerinnung 66 ff
 Boletus satanas 291
 Bolus alba 270
 Bonamine® s. Meclizin 41, 133
 Borsäure 199
 Botulinus-Toxin 96
 Bradosol® s. Phenododecinium 201, 202
 Bradykinin 43
 Brechnuß 163
 Brechweinstein 231
 Brennesselhaare 40
 Brenzkatechin 18
 Brenzkatechinamine 14 ff
 Brenzkatechin-O-methyltransferase 18, 19
 Brevimytal® s. Methohexitol 141
 Bricanyl® s. Terbutalin 22, 23
 British Anti Lewisit s. Dimercaprol 274
 Bromaceton 273
 Bromhexin 124
 Bromid 144
 Bromisoval 126
 Bromural® s. Bromisoval 126
 Buergersche Erkrankung 286
 Bufadienolide 46
 Buformin 177
 Bufotenin 149, 150
 Bulbocapnin 102
 bulgarische Kur 102
 Buphenin 22, 23
 Bupivacain 109
 Burimamid 40, 41
 Buscopan® s. n-Butylscopolamin 12, 14
 Busulfan 234
 Butallylonal 130
 Butazolidin® s. Phenylbutazon 83, 110 ff
 Buthalital 142
 n-Butylscopolamin 12, 14
 Butylsympatol s. Bamethan 23
 Butyrophenone 143, 150, 155
 Bykomycin® s. Neomycin 222
 Cabral® s. Phenylramidol 101
 Cadmium 279
 Cafergot® s. Migräne, Therapie der 45
 Calciferol 195
 Calcinosewirkung 196
 Calciparin® s. Calciumheparinat 68
 Calcipot F® s. Fluoride 281
 Calcitonin 169
 Calcium 44, 51, 85
 – -Dinatrium-Versenat® s. Calciumedetat-Natrium 275, 277
 – -Entionisierung 66
 – Hausmann® s. Calciumedetat-Natrium 275, 277
 – Heparinat 68
 – -Ionen, positiv inotrope Wirkung von 56
 – – und Blutgerinnung 66
 – und Thyreocalcitonin 169
 Calciumedetat-Natrium 275, 277
 Calciumsalz bei Unterfunktion der Nebenschilddrüse 173
 Calciumsulfid 239
 Camphora 162
 Canescin 32
 Canesten® s. Clotrimazol 203
 Cannabis indica 149
 Cantan® s. Vitamin C 195
 Caprylsäure 200
 Capsicum annuum 238
 Captagon® s. Psychoanaleptika 161
 Caramiphen 103
 Carbachol 8 ff
 Carbamazepin 145
 Carbaminoylcholin 8 ff
 Carbarson 279
 Carbaryl 208
 Carbenicillin 217
 Carbenoxolon 88
 Carboanhydrase 78
 Carboanhydrasehemmstoffe 78
 Carbocain® s. Mepivacain 108 f

- Carbochromen 61
 Carbonsäure 197
 Carbo medicinalis 52, 70, 270
 – bei Digitoxinvergiftung 52
 Carbostesin® s. Bupivacain 109
 Carboxybenzylpenicillin 217
 Carboxyhämoglobin 271
 Carboxymethylcellulose 91
 Carbomal 126
 Cardenolide 46
 Cardiazol® s. Pentetrazol 130, 162, 272
 Carisoprodol 101
 Carotin 194
 Cascara sagrada 89
 Catapresan® s. Clonidin 33, 45
 Catha edulis 267
 Cebion® s. Vitamin C 195
 Cedoxon® s. Vitamin C 195
 Cefalotin® s. Cephalothin 216 ff
 Ceferro® s. Eisentherapie 64
 Cephalixin 219
 Cephaloridin® s. Cephaloridin 218
 Cephaloridin 216, 218
 Cephalosporine 216, 218
 Cephalothin 216 ff
 Ceporin® s. Cephaloridin 218
 Cestodes 91
 Cestodin® s. Zinn-Verbindungen 91
 Chemotherapeutika 208 ff
 Chenodesoxycholsäure 93
 Chinarinde 57, 228
 Chinazolinonderivate 132
 Chinidin 57 ff
 chinidinartige Substanzen 60
 Chinin 39
 – gegen Malaria 228
 Chiniofonum 230
 Chinolinderivate 202
 Chinoline, halogenierte 230
 Chinosol® s. o-Hydroxy-chinolin 202
 Chlor 200, 273
 Chloraceton 273
 Chloräthyl 138
 Chloraldurat® s. Chloralhydrat 126
 Chloralhydrat 126
 Chlorambucil 234 ff
 Chloramin 201
 – T® s. Tosylchloramid 201
 Chloramphenicol 220
 Chlorate 200
 Chlordiazepoxid 158
 Chlorethiazol 132
 Chlorgas 200
 Chlorhexidin 198, 199
 chlorierte Aromaten 283
 4-Chlorkresol 198
 Chlormethiazol 132
 Chlormezanon 101
 Chloroform 135, 137, 283
 Chloroguanid® s. Proguanil 229
 Chloromycetin®
 s. Chloramphenicol 220
 Chloroquin gegen Amöben 229, 230
 – gegen Malaria 228
 – bei rheumatischen Erkrankungen 115
 Chlorothiazid 80 ff
 Chlorphenothan 204, 283
 Chlorpromazin 61, 152 ff
 – als Antiemetikum 133
 Chlorpromazinverwandte 154
 Chlorpropamid 176
 Chlorprothixen 150, 153, 155
 Chlortetracyclin 219, 230
 Chlorthalidon 45, 80, 81
 4-Chlorthymol 198
 Chlorwasserstoffsäure 273
 4-Chlorxylenol 198
 Chlotride® s. Chlorothiazid 80
 Cholecalciferol 195
 Cholekinetikum 93
 Choleretikum 93
 Cholesterinspiegel 75
 Cholestyramin 52, 93
 – bei Digitoxinvergiftung 52
 Cholezystokinin 90
 Cholin 92
 Cholinacetylase 3
 cholinerg 2
 Cholinesterase 3, 4, 8
 – und Endplatte 95
 Cholinesterasehemmstoffe 10, 101, 205
 Cholinesteraseinhibitoren 10, 101, 205
 Cholinesterasereaktivatoren 206 ff
 Cholinomimetikum 2
 Chondodendronarten 98
 Choriogonadotropin 167
 Chromoglykat 41
 Chromsäure 239
 chronische Denervierung 94
 Chrysarobin 239
 Ciba 1906® s. Thiambutosin 227
 Cignolin® s. Dithranol 239
 Cillimycin® s. Lincomycin 223
 Citrat 66
 Citretten® s. Acidum citricum 88
 Citrovorumfaktor 235
 Claviceps purpurea 37, 39
 Clindamycin 223
 Clinium® s. Lidoflazin 61
 Cloquinol 230
 Cliradon® s. Ketobemidon 121
 Clofazimin 227
 Clofibrat 75
 Clomiphen 189
 Clomethiazol 132
 Clomipramin 157
 Clonidin 33
 – bei Migräne 45
 Clont® s. Metronidazol 227, 230
 Clorina® s. Tosylchloramid 201
 Clotrimazol 203
 Cloxacillin 216, 217
 Co⁶⁰ 233
 Cobalt 64
 Cobefrin® s. Corbadrin 30
 Coca-Blätter 109
 Cocain 24, 105 ff
 – als Euphorikum 148
 – Sucht 109
 Codein 113, 116, 123
 Co-EDTA 273
 Coeruloplasmin 63
 Co-Ervonum® s. Kontrazeptiva 193
 Coffea arabica 159
 Coffein 45, 113, 159
 – koronarweiternde Wirkung von 60
 – diuretische Wirkung des 78
 – positiv inotrope Wirkung von 56
 – als Psychoanaleptikum 103, 159
 Cola vera 159
 Colchicin 113, 236
 Colchicum autumnale 236
 Colfarit® s. Acetylsalicylsäure 111
 Colistin 224
 Collodium 239
 Coma diabeticum 175
 – hepaticum 92
 Combizym® s. Proteinase 88
 Conteben® s. Thioacetazon 227
 Convallaria majalis 46
 Coramin® s. Nikethamid 272
 Corbadrin 30
 Corbasil® s. Corbadrin 30
 Corteniletten® s. Cortexon 183
 Cortex Frangulae 89
 Cortexon 178, 183
 Corticosteroide 179
 – chemische Konstitution der 179
 Corticotropin 114, 165 ff
 Cortiphyson® s. Corticotropin 165
 Cortiron-Depot® s. Cortexon 183
 Cortisol 180 ff
 Cortison 179, 181
 Corynaestin 32
 Cotrimoxazol 213, 221
 Crescormon® s. Somatotropin 165
 Crotonöl 113
 Cryptocillin® s. Oxacillin 217
 Cuemid® s. Cholestyramin 52, 93
 Cumarinderivate 70 ff
 Curare 3, 98 ff
 Curarin „Asta“® s. d-Tubocurarin 98
 – „HAF“® s. d-Tubocurarin 98
 Cyanid 272
 Cyanmethämoglobin 272
 Cyanocobalamin 64, 273
 Cyanwasserstoff 272
 Cyclobarbital 130

- Cyclofenil 189, 190
 Cyclopentanoperhydrophenanthren 47
 Cyclopenthiiazid 80
 Cyclophosphamid 234ff
 Cycloserin 227
 D-Cycloserin Roche® s. Cycloserin 227
 Cyklokapron® s. Tranexamsäure 72
 Cymarose 46
 Cyproheptadin 43, 45
 Cyproteron 186
 Cyren A® s. Diäthylstilboestrol 189
 – B® s. Diäthylstilböstroldipropionat 189, 237
 Cyrpon® s. Meprobramat 101, 158
 Cystein 274, 278
 – bei Vergiftung mit Hg-Diuretika 278
 Cytarabin 231, 236
 Cytobion® s. Cyanocobalamin 64
 Cytochromoxydasen 272, 273
 Cytochrom P-450 258
 Cytofol® s. Folsäure 66
 Cytosinarabinosid 236
- Dalziç® s. Practolol 28, 29**
 Dapson 227
 Daraprim® s. Pyrimethamin 229
 Darvon® s. Propoxyphene 122
 Datura stramonium 11
 Daunoblastin® s. Daunorubicin 236
 Daunomycin – Rubidomycin 236
 Daunorubicin 236
 Daunorubidomycin 236
 DDT 204
 Debacil® s. Phenolderivate, chlorierte 198
 Decadron® s. Dexamethason 183
 Decantan® s. Perphenazin 133, 153, 155
 Decholin® s. Dehydrocholsäure 92
 Decortin® s. Prednison 114, 182
 – H® s. Prednisolon 182
 Dehydrobenzperidol® s. Droperidol 143, 155
 7-Dehydrocholesterin 195
 Dehydrocholsäure 92
 Dehydroemetin 230
 Dekamethonium 100ff
 Delial® s. Lokale Therapie 239
 Delirium tremens 87, 131, 289
 Delphicort® s. Triamcinolon 183
 Delpregnin® s. Mestranol 188
 Deltacortril® s. Prednisolon 182
 Demethylchlortetracyclin 219
 Depilierung 239
 Depofemin® s. Östradiolcyclopentylpropionat 188, 189
 Depolarisation 94ff
 depolarisierende Hemmstoffe 100
- Depot-Acethropan® s. Corticotropin 166
 Depot-Cyren® s. Diäthylstilböstroldimethyläther 189
 – Heparin Novo® s. Heparin 68
 – -Insulin 175
 – -Oestromon® s. Diäthylstilböstroldimethyläther 189
 – -Penicillin 215, 218
 – -Thrombophob® s. Heparin 68
 Depovirin® s. Testosteroncyclopentylpropionat 185
 Deseril® s. Methysergid 43, 45
 Desferal® s. Desferrioxamin 275
 Desferrioxamin 275
 Desipramin 150, 156, 157
 Desinfektionsmittel 197ff
 Desinfiziens 197ff
 deskriptive Pharmakologie 240
 – Toxikologie 240
 Desmethylimipramin 156
 Desoxycorticosteron 178, 183
 Desperidin 32
 Detergentien 201
 Dethyrona® s. D-Thyroxin 165
 Develin® s. Propoxyphen 122
 Dexmethason 181ff
 Dexedrine® s. d-Amphetamin 161
 Dextran 61, 62, 73
 Dextromethorphan 123
 Dextromoramid 121
 Diabetes insipidus 83
 – mellitus 175
 Diabinese® s. Chlorpropamid 176
 Di-acetylmorphin 116, 121
 Diacetylthiamin 195
 Di-Adreson® s. Prednison 114
 Diäthylcarbamazin 231
 Diäthylenglykol 283
 Diäthyl-p-nitrophenyl-phosphat 207, 256
 Diäthyl-p-nitrophenyl-thiophosphat 256
 Diäthylstilboestrol 178, 189
 Diäthylstilböstroldimethyläther 189
 Diäthylstilböstroldiphosphat 237
 Diäthylstilböstroldipropionat 189, 190, 237
 Diaminodiphenylsulfon 227
 Diaminoxidase 39
 Diamorphin 116, 121
 Diamox® s. Acetazolamid 78
 Dianabol® s. Methandrostenolon 187
 Diatrizoate® s. Amidotriozat 284
 Diazepam 61, 132, 158, 163, 207
 Dibenzylin® s. Phenoxybenzamin 28, 29
 Dibutil® s. Profenamin 103
 Dichlorisoproterenol 3, 19, 28
 Dichlor-Stapenor® s. Dicloxacillin 217
 Dicloxacillin 216, 217
- Dicodid® s. Hydrocodon 121
 Dicoumarolum 70
 Dicumarol® s. Dicoumarolum 70, 71
 Dicumarole 70ff
 Dieldrin 204
 Digimerck® s. Digitoxin 55
 Digitalis lanata 46
 Digitalis purpurea 46
 Digitonin 56
 Digitoxigenin 46, 54
 Digitoxin 46, 55
 Digitoxose 46, 54
 Digoxigenin 46, 54
 Digoxin 46, 52, 55
 Dihydralazin 33, 45
 Dihydroergotamin 3, 27, 45
 1,25-Dihydroxycholecalciferol 195
 Dihydrotachysterin 173, 196
 1,8-Dihydroxyanthrachinon 90
 Dihydroxymandelsäure 18, 19
 Dihydroxyphenylalanin 17, 30
 Dijodtyrosin 170
 Dilatol® s. Buphenin 22, 23
 Dilaudid® s. Hydromorphon 121
 Dimagnesiumtrisilikathydrat 88
 Dimenhydrinat als Antiemetikum 133
 Dimercaprol 274ff
 Dimethylaminostilben 292
 Dimethylnitrosamin 235, 292
 Dimethyltubocurarin 100
 Dinatrium-Chromoglykat 41, 44
 Dinatrium-cromoglicicum 41
 Dinatriumphosphat 91
 Dinoflaggelaten 291
 Dionin® s. Äthylmorphin 116
 α-Dioxonin s. Acetyldigoxin 55
 Dipar® s. Phenformin 177
 5,5-Diphenylhydantoin s. Phenytoin 145
 Diphenhydramin 41
 Diphenylarsinchlorid 273
 Dipyridamol 61, 73
 Distraneurin® s. Chloretiazol 132
 Disulfiram 289
 Dithranol 239
 Diuretika 77ff
 Diwag-Lichtschutzsalbe® s. lokale Therapie 239
 Doberol® s. Toliprolol 28
 Docigram® s. Cyanocobalamin 64
 Dociton® s. Propanolol 28, 29, 45
 1-Dodecyl-1,4,7-triaza-octan-8-carbonsäure-HCl 202
 Dolantin® s. Pethidin 61, 121
 Doloxene® s. Propoxyphene 122
 Dopa 17, 30
 Dopa-Decarboxylase 18
 L-Dopa, Parkinsonismus 102
 Dopamin 14, 17, 26, 102
 Dopamin, Überträgerfunktion 3, 102

- Dopamin, Parkinsonismus 3, 102
 Dopamin- β -Hydroxylase 18
 dopaminerge Neurone 102
 doping 267
 doppelter Blindversuch 261
 Doriden® s. Glutethimid 131
 Dormigol® s. Methaqualon 131
 Doroma® s. Carbromal 126
 Doryl® s. Carbachol 8
 Dosis letalis 244
 Dosis-Letalitätskurve 243
 – -Wirkungskurve 243
 Double-mycin® s. Streptomycin 218
 Doxepin 157
 Doxycyclin 219
 Dramamin® s. Dimenhydrinat 133
 Drastika 89
 dreibindiger Stickstoff 260
 Dromoran® s. Levorphanol 121f
 Droperidol 143, 155
 drug dependence 267
 drug habituation 267
 Dulcolax® s. Bisacodyl 90
 Durabolin® s. Nortestosteron 187
 Dura-Clofibrat® s. Clofibrat 75
 Durchschlafstörungen 126
 Durenat® s. Sulfamethoxydiazin 213
 Duvadilan® s. Isoxsuprin 22, 23
 Dynamika 147
 Dyneric® s. Clomiphen 189
 Dynothel® s. D-Thyroxin 169

 E 600® s. Phosphorsäureester 207
 E 605® s. Nitrostigmin 205
 Edecrin® s. Etacrynsäure 81
 Edetat-Infusionslösung Hausmann®
 s. Äthylendiamintetraessigsäure
 51, 85
 Edrophonium 11, 98, 101
 EDTA 275
 Effektivdosis 243
 Effortil® s. Etilefrin 21, 22
 Eidetika 147
 Eigelb 93
 Einschlafstörungen 126
 Eisen-Dextran-Komplex 64
 Eisenmangelanämien 63
 Eisenstoffwechsel 63
 Eisentherapie 63
 Eisenverbindungen 63
 Elastanon® s. Amphetamin 16, 22,
 148, 161
 Elektrolyte 83ff
 Elimination von Pharmaka 253, 255
 Eliminationsgeschwindigkeit 52
 Elkosin® s. Sulfisomidin 211
 Emetika 269
 Emetin 230
 Emodin 89
 Encephalopathia saturnina 276
 endokrine Drüsen 164ff
 endoplasmatisches Reticulum 257
 Endoxan® s. Cyclophosphamid 234
 Endplatte, motorische 94ff
 Endplattendepolarisation 94ff
 Entamoeba histolytica 229
 Enteramin 42
 Enteroglucagon 176
 Enterosept® s. Hydroxychinolin-
 Derivate, halogenierte 203
 Enterovioform® s. Hydroxychinolin-
 Derivate, halogenierte 203
 Entgiftung 256
 Entziehungssymptom 268
 Enzyme 236
 Enzyminduktion 129, 257, 268
 Enzynorm® s. Proteinase 88
 Epanutin® s. Phenytoin 51, 58, 62,
 145
 Ephedra vulgaris 21
 Ephedrin 3, 21, 22, 44
 Ephetonin® s. Ephedrin 22
 Epilepsie 144ff
 Epontol® s. Propanidid 141f
 Epsamon® s. ε -Aminocapronsäure 72
 Epsikapron® s. ε -Aminocapronsäure
 72
 Equoman® s. gonadotrope Hormone
 167
 Eraldin® s. Practolol 28, 29
 Erantin® s. Propoxyphen 122
 Eraverm® s. Piperazin 92
 Erethismus mercurialis 278
 Ergobasin® s. Ergometrin 37
 Ergocornin 37
 Ergocristin 37
 Ergocryptin 37
 Ergometrin 37
 Ergonovin® s. Ergometrin 37
 Ergosterin 196
 Ergotamin 19, 27, 36, 45
 Ergotamintartrat 45
 Ergotoxinalkaloide 27
 Ergotoxin 37
 Ervasil® s. Dimagnesiumtrisilikat-
 hydrat 88
 Erycin® s. Erythromycin 223
 Eryfer® s. Eisentherapie 64
 Erythromycin 223
 Erythroxyloarten 109
 Erythrozytenkonzentrat 73
 Erythritol-tetranitrat 60
 Erytrocin® s. Erythromycin 223
 Eserin 10
 Esidrix® s. Hydrochlorothiazid 79,
 83
 Esmarin® s. Trichlormethiazid 80
 Etacrynsäure 81, 270
 Etalontin® s. Kontrazeptiva 193
 Ethambutol 225, 227
 Ethoform 109, 274
 Ethosuximid 146
 Ethylbiscoumacetat 70
 Etilefrin 21, 22
 Eucalyptol 238
 Eucerin 238
 Euglucon® s. Glibenclamid 176
 Eugynon® s. Kontrazeptiva 193
 Eukodal® s. Oxycodon 121
 Eukraton® s. Bemegrid 130, 162
 Eumydrin® s. Methylatropin 14
 Euphorika 148
 Euphyllin® s. Aminophyllin 44, 61
 Eusaprim® s. Trimethoprim und
 Sulfamethoxazol 213, 222
 Evasion 247
 Eventin® s. Propylhexedrin 161
 Evipan® s. Hexobarbital 125, 130
 – -Natrium® s. Hexobarbital 13,
 109, 141, 163, 207
 Exhorrant® s. Disulfiram 289
 exophthalmusproduzierender Faktor
 165
 Expektorantien 124
 Experimentalpharmakologie 240
 extrapyramidales System 102
 extrinsic factor 64
 Faszikuläre Zuckungen 96
 Favismus 264
 Favistan® s. Thiamazol 171
 Fenfluramin 160, 162
 Fentanyl 116, 143
 Fermentmangel 264
 Ferritin 63
 Ferri-Hämoglobin 273
 Ferri-Sorbit-Citrat-Komplex 64
 Ferriverbindung 63, 64
 Ferro 66® s. Eisentherapie 64
 Ferrogluconat 64
 Ferrolactat 64
 Ferronascin® s. Eisentherapie 64
 Ferrotartrat 64
 Ferroverbindungen 63, 64
 Ferrum chloratum oxydulatum 64
 – reductum 64
 – sulfuricum 64
 Fertodur® s. Cyclofenil 190
 Fibrin 67
 Fibrinogen 67
 Fibrinolyse 67, 72f
 Fibrinolysin 72
 Fibroplasie, retrodentale 271
 Filariasis 231
 Finalgon® s. Nicotinsäurederivate
 239
 Fingerhut 46
 Flaxedil® s. Gallamin 100
 Fliegenpilz 9, 291
 Flores Cinae 91
 – Tanacetum 91
 Fludestrin® s. Testololacton 237
 Fluoride 281

- Fluoruracil 236
 Fluorwasserstoff 273, 281
 Fluostigmin 205
 Fluothan® s. Halothan 137
 Fluoxymesteron 185
 Fluphenazin 155
 Folia Jaborandi 8
 – Sennae 89
 Folinor® s. Folsäure 66
 Folsäure 65, 235
 Follikelreifungshormon 166
 follikelstimulierendes Hormon 166
 Folsäure 65, 66, 84, 235
 Folsäureantagonisten 66, 235
 Folsan® s. Folsäure 66
 Formaldehyd 199, 290
 Fortecortin® s. Dexamethason 183
 Fortral® s. Pentazocin 122
 Freisetzungshormone 164
 Fructus Colocynthis 89
 Fuadin® s. Stibophen 231
 Füllstoffe 91
 Fumarat 64
 Fungichthol® s. Undecylensäure 200
 Furacin® s. Nitrofurazon 203
 Furadantin® s. Nitrofurantoin 203
 Furanderivate 203
 Furosemid 61, 62, 80, 81, 270

 galaktokinetische Wirkung 36
 Gallamin 99, 100
 Gallensekretion 92
 Gameten 228
 Gammexan® s. Hexachlorcyclohexan 205
 Ganglienblocker 2, 3, 31ff
 Ganglioplegika 31ff
 Gantanol® s. Sulfamethoxazol 213
 Gantrisin® s. Sulfafurazol 211, 264
 Gase 271
 Gastrin 40, 88
 Gastroduagnost® s. Pentagastrin 88
 Gehirn 125ff
 Gelatine 73, 74
 Gentamycin 223
 Gelstaph® s. Cloxacillin 217
 Germanin® s. Suramin 231
 Gestagene 178, 190ff
 Gewöhnung 267
 Gewohnheitsbildung 267
 Gicht, Therapie der 113
 Gift 240
 Gifte, tierische 290
 Giftreizker 291
 Giftung 207, 256
 – Beispiel für 207
 Gilurytmal® s. Ajmalin 58
 Gitoxin 46
 Glandula parathyreoidea 196
 Glandulae Thyreoideae siccatae 172
 Gladixol® s. Acetyldigoxin 55
 glatte Muskulatur 34ff
 Gleitmittel 91
 Glibenclamid 176
 Glibornurid 176
 Glucagon 39, 164, 174, 175
 – Stimulierung der Lipolyse 39
 – positiv inotrope Wirkung 56
 – blutzuckersteigernde Wirkung 176
 Glucocorticoide 179ff
 – bei Gicht 114
 – Lebererkrankungen 92
 – bei rheumatischen Erkrankungen 114
 – als Zytostatika 236
 Glucopostin® s. Phenformin 177
 Glucose 46, 92
 Glucosulfon 227
 Glucuronsäuretransferase 264
 glue sniffing 282
 Glutaminsäure 65
 Glutarsäureimid 131
 Glutethimid 131
 Glutril® s. Glibornurid 176
 Glycerin 87, 283
 Glyceryl-trinitrat 59, 60
 Glycobiarsol 230, 279
 Glycyrrhetinsäure 88
 Glykole 199, 283
 Glykoside, herzwirksame 46
 Gold 279
 Goldverbindungen bei rheumatischen Erkrankungen 115
 Gonaden 184
 gonadotrope Hormone 166
 Gramicidin 224
 Grausyndrom 220, 264
 Griseofulvin 224
 Grundlagenforschung 240
 Grundstrukturen, chemische 294
 Gruppenallergie 265
 Guanethidin 25, 26, 45
 Gynergen® s. Ergotamin 37, 45

Haarnadel gegenstromsystem 76
 habit 267
 Haemaccel® s. Gelatine 73
 Hämoglobin 273
 Hämoglobin 63, 273
 Hakenwürmer 92
 Halazon 201
 Halbwertszeit 253, 255
 Halluzinogene 148
 Halogene 200ff
 halogenierte Kohlenwasserstoffe 283
 Haloperidol 143, 155
 Halothan 135, 137, 283
 Hanf, indischer 149
 Harmin 102
 Harnstoff 78
 Harnstoffderivate 126ff
 Harzdrogen 89
 Haschisch 149
 Helvella esculenta 291
 Hemicholinium 94
 Hemineurin® s. Chloretiazol 132
 Heparin 39, 67ff
 – -Novo® s. Heparin 68
 Heparinoide 68
 Heptabarbital 130
 Herbizide 284
 Herbstzeitlose 236
 Heroin s. Diamorphin 116, 121
 Herxheimersche Reaktion 264
 Herz 46ff
 Herzglykoside 46ff
 – Dosierung der 55
 – Indikation der 52
 – therapeutischen Breite der 49
 – Therapie der Vergiftung durch 51
 – toxische Wirkung der 49
 – Elimination 52
 – Metabolite 53
 – Verteilung 53
 Herzinfarkt 61
 – fibrinolytische Therapie 62
 Hetrazan® s. Diäthylcarbamazin 231
 Hexachlorbenzol 205
 Hexachlorcyclohexan 204ff, 208
 Hexachlorophen 198
 Hexamethylenetetramin 199
 Hexobarbital 109, 125, 128, 130, 140ff, 207
 Hexobendin 61
 Hexobion® s. Vitamin B₆ 195
 Hexöstrol 189
 Hexylresorcin 199
 Hibernation 152
 Hibitane® s. Chlorhexidin 199
 Hirudin 69
 – -Salbe-ltting® s. Hirudin 69
 Histalog® s. Betazol 40
 Histamin 4, 39ff, 88
 Histaminase 39
 Histaminfreisetzung 40
 Histaminliberatoren 41
 Histidin 39
 Histidin-Decarboxylase 39
 Höllenstein 239
 Holopon® s. n-Methylscopolamin 14
 Holztee 239
 Homatropin 13
 Homburg 680® s. Antiparkinsonmittel 102
 Homöolan® s. Paracetamol 113
 homöopathische Mittel 261
 Honvan® s. Dioxidiäthylstilbendisphosphat 237
 Hormone 164ff
 Hornissengift 291
 Hospitalismus 210
 Hostacortin® s. Prednison 114, 182
 – H® s. Prednisolon 182
 Hostacyclin® s. Tetracyclin 219

- Humanalbumin s. Serum- und Plasmapräparate 74
 Humanserum s. Serum- und Plasmapräparate 74
 Humatin® s. Paromomycin 222
 Hyaluronidase 87
 Hydantoinderivate 145
 Hydergin® s. Secale Alkaloide, dihydriert 27, 33
 Hydralazin 33
 Hydrargyrum bichloratum 277
 – chloratum 78
 Hydrochinonsalbe 239
 Hydrochlorothiazid 79 ff, 83
 Hydrocodon 121
 Hydrocortin Hoechst® s. Hydrocortison 183
 Hydrocortison 180 ff
 Hydrogenium peroxydatum 200
 Hydromedin® s. Etacrynsäure 81
 Hydromorphon 121
 Hydroxocobalamin 64
 – als Antidot 273
 o-Hydroxy-chinolin 202
 Hydroxychinolinderivate, halogenierte 202
 25-Hydroxycholecalciferol 195
 4-Hydroxycumarin 71
 6-Hydroxydopamin 25
 5-Hydroxyindolessigsäure 42
 3-Hydroxyisoxazolderivate 291
 Hydroxyprogesteroncapronat 191 f
 6-Hydroxypurin 235
 5-Hydroxytryptamin 30, 32, 42, 157
 5-Hydroxytryptophan 30
 Hygroton® s. Chlorthalidon 45, 80, 81
 Hyoscin 11, 13
 Hyoscyamin 11
 Hyoscyamus niger 11
 Hyperacidität 88
 hyperämisierende Pharmaka 238
 Hyperemesis gravidarum 133
 Hyperkaliämie 84
 Hyperlipämie, Therapie der 68
 Hypertensin 43
 Hypertensin-Ciba® s. Angiotensinamid 43
 Hyperthyreose 168
 Hypertonie, Therapie der 44
 Hypnotika 125 ff
 Hypoglykämie 175
 Hypokaliämie 84, 175
 Hypophyse 164 ff
 Hypophysenhinterlappenhormone 35, 83, 167
 Hypophysenvorderlappen 164 ff
 hypophyseotrope Hypothalamus-Hormone 164
 Hypophysin® s. Vasopressin 83
 Hypothyreose 168
 Hypoxanthin 114, 235, 236
 Ichthyol® s. Ammonium bituminosulfuricum 239
 Idexur® s. Idoxuridin 231
 Idiosynkrasie 263
 Idoxuridin 231
 Iduridin® Idoxuridin 231
 Ilex paraguayensis 159
 Imferon® s. Eisen-Dextran-Komplex 64
 Iminodibenzylderivate 156
 Imipramin 150, 153, 156
 Immunglobuline 265
 Immunsuppressiva 232
 Imurel® s. Azathioprin 235
 Indandion 71
 Inderal® s. Propranolol 28, 29, 45
 Indocid® s. Indometacin 110 ff
 Indolderivate 111, 151
 – bei rheumatischen Erkrankungen 114
 Indometacin 110 f
 – bei Gicht 114
 Infektionswandel 219
 Infiltrationsanästhesie 106
 Infusionslösungen 87
 Inhalation 255
 Inhalationsnarkotika 134 ff
 Injektionsnarkotika 139 ff
 Inocybe lateraria 291
 INPEA s. Nifenalol 28
 Insektizide 204 ff
 Inselzellen des Pankreas 173 ff
 Insulin 173
 Insulinantagonisten 174
 Insulinantikörper 174
 Insulinschock 175
 Intal® s. Dinatrium-Chromoclycat 41, 44
 Intensain® s. Carbochromen 61
 Interferenzen zwischen Arzneimitteln 70
 interstitielle Zellen vermehrendes Hormon 166
 Intestopan® s. Hydroxychinolin-Derivate, halogenierte 203
 Intoleranz 263
 intrinsic activity 7, 242
 – factor 64
 Inulin-Clearance 77
 Invasion 248 ff
 Invertseifen 201
 Ionenaustauscher 84
 Ionenpumpen, Herzglykoside auf 30
 Iopodat 284
 Iproniazid 225
 Iproveratril 60, 86
 Irenat® s. Perchlorat-Ionen 170
 Irgapyrin® s. Pyrazolderivate 110
 Ismelin® s. Guanethidin 26, 45
 Isoleucin 43
 Isoniazid 225, 263
 Isoprenalin s. Isoproterenol 20
 Isopropylkresol 198
 Isopropylnoradrenalin s. Isoproterenol 3, 19 ff, 44, 61, 62, 107
 Isoproterenol 3, 19 ff, 44, 61, 62, 107
 Isoptin® s. Iproveratril 60, 86
 Isoxsuprin 22, 23
 Istizin® s. Laxantien 90
 Itai-Itai-Krankheit 279
 J¹³¹ als Thyreostatikum 171
 – als Zytostatikum 233
 Jacutin® s. Hexachlorcyclohexan 205
 Jatropur® s. Triamteren 82
 Jatrosom® s. Tranylcypromin 157
 Jectofer® s. Ferri-Sorbit-Citrat-Komplex 64
 Jetrium® s. Dextromoramid 122
 Jod 200
 Jodacetone 273
 Jod-Basedow 170
 Jodchloroxychinolin 230
 Jodhaltige Röntgenkontrastmittel 170
 Jodid-Ionen als Thyreostatika 169
 Jodismus 170
 Jodpräparate, organische 170
 Judolor® s. Thiamin-tetrahydrofurfuryl-disulfid 195
 Kabikinas® s. Streptokinase 72
 Kalabarbohne 10
 Kalebassencurare 98
 Kaliseifen 282
 Kalium 84
 – -Ausscheidung 77
 – bitartrat 91
 – chloricum 200
 – cyanid 272
 – hydroxid 282
 – jodatum 170
 – -Natriumtartrat 91
 – perchlorat 170
 – permanganat 200
 – -Ulcerationen 85
 Kallidin 43
 Kallikrein 42, 43
 Kalomel 78
 Kampfer 162, 238
 Kanamycin 222
 Kanamytrex® s. Kanamycin 222
 Kantharidin 238
 Kapsaicin 238
 kardiodepressive Substanzen 60
 Karzinogene 286, 292
 Katecholamine 14 ff, 39, 56
 – s. auch Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin
 – Aufbau der 17
 – Abbau der 17

- Katecholamine nach halogenierten
 Kohlenwasserstoffen 283
 – Verteilung der 17
 – Pylorussphincter, α -Blocker 20
 Ketamin 139, 141, 142
 Ketanest® s. Ketamin 141 f
 Ketobemidon 121
 Kinetin® s. Hyaluronidase 87
 Kinine 43
 Klärwirkung 68
 Klebstoffschneffeln 282
 Klinomycin® s. Minocyclin 219
 Knollenblätterschwamm 291
 Kohlendioxid 281
 Kohlendioxidvergiftung 281
 Kohlenmonoxid 271
 Kohlenmonoxidvergiftung 271
 – -Hämoglobin 271
 Kohlenwasserstoffe 283
 – fluorierte 282
 – halogenierte 283
 – polyzyklische 292
 Kokarzinogene 293
 Kombetin® s. k-Strophanthin 55, 61
 Kombinationspräparate 262
 Kompartiment 246 ff
 kompetitiv 242
 kompetitive Antagonisten 242
 – Hemmung 96, 242
 Konaktion® s. Phytomenadion 69, 71
 Kontaktgifte 204
 Kontraktur des denervierten Muskels
 95
 Kontrazeptiva 192
 Konzentrations-Wirkungs-Kurve
 243
 koronarerweiternde Substanzen 59
 Koronarinsuffizienz 59
 Korsakow-Syndrom bei Alkoholis-
 mus 289
 – – nach Thallium-Zufuhr 277
 Krampfgifte 159, 162
 Kresole 198
 Kreuzotter 290
 Krötengifte 47
 Krötensekret 151
 künstliche Niere 270
 Kumulation 252, 258
 Kynex® s. Sulfamethoxypyridazin
 211, 213

 Lachgas 138
 Lactarius torminosus 291
 Lävulose 92
 Laktonring 46
 Lamblia 230
 Lampren® s. Clofazimin 227
 Lanatosid 46 ff
 Langzeit-Sulfonamide 211 ff
 Lanicor® s. Digoxin 55
 Lanitop® s. β -Methyldigoxin 55

 Lanolin 238
 Larodopa® s. L-Dopa 102
 Largactil® s. Chlorpromazin 61, 133,
 152 f
 Laroxyl® s. Amitriptylin 153, 157
 Lasix® s. Furosemid 61, 62, 80, 81
 Laxantien 89 ff
 LD s. letale Dosis 244
 Leber 92
 Lederkyn® s. Sulfamethoxypyridazin
 211, 213
 Ledermycin® s. Demethylchlortetra-
 cyclin 219
 Leishmaniose 231
 Leitungsanästhesie 106
 Lepa 227
 letale Dosis 244
 Lethidrone® s. Nalorphin 119
 Leukeran® s. Chlorambucil 234
 Leukomycin® s. Chloramphenicol
 220
 Levallorphan 119
 Levorphanol 119, 121
 Librium® s. Chlordiazepoxid 158
 Lichtschutz der Haut 239
 Lidocain 58, 61, 108
 Lidoflazin 61
 Lignocain 58, 61, 108
 Likuden® s. Griseofulvin 224
 Lincomycin 223
 Lindan® s. Hexachlorcyclohexan 205
 Lithyronin 168
 Lipidspiegel des Blutes 75
 Liquemin® s. Heparin 68
 Liquiritia 88
 Liquor cresoli saponatus 198
 Lithium 157
 Lösungsmittel, organische 282
 Lokalanästhetika 104 ff
 – Nebenwirkungen der 106
 lokale Therapie 238, 254
 Longheparin® s. Heparin 68
 Lorchel 291
 Lorfan® s. Levallorphan 119
 Lucanthon 231
 Lugol-Lösung 170
 Lumbalanästhesie 106
 Luminal® s. Phenobarbital 61, 125 ff,
 145
 Luminaletten® s. Phenobarbital 125
 Lungenkrebs bei Rauchern 286
 Luronase® s. Hyaluronidase 87
 luteinisierendes Hormon 164, 166
 Lutocyclin® s. Äthisteron 191
 Lyndiol® s. Kontrazeptiva 193
 Lyobex® s. Narcotin, Noscapin 123
 Lyogen® s. Fluphenazin 155
 Lysergsäure 37
 Lysergsäurediäthylamid 37, 43, 151
 Lysol® s. Liquor cresoli saponatus
 198
 Lystenon® s. Suxamethonium 100

- Macrodex® s. Dextran 73
 Magnesium 86
 – ascorbinat 87
 – chlorid 87
 – sulfat 91
 Magnorbin® s. Magnesiumascorbinat
 87
 Maiglöckchen 46
 Makrolide 223
 Malaria 228
 Malonsäure 127
 Mandelamine® s. Mandelsäure 200
 Mandelsäure 200
 Mannit 61, 78, 87, 91, 270
 Mannitol s. Mannit 78
 – -hexanitrat 60
 Marboran® s. Methisazon 231
 Marcain® s. Bupivacain 109
 Marcumar® s. Phenprocoumarol 70,
 71
 Marihuana 149
 Marsilid® s. Iproniazid 225
 Masigel® s. Dimagnesiumtrisilikat-
 hydrat 88
 Mastzellen 39, 67
 Maxifen® s. Pivampicillin 216, 217
 Maximed® s. Protriptylin 157
 Mebhydrolin 42
 Meclizin 41
 – als Antiemetikum 133
 Mecostin® s. Dimethyltubocurarin
 100
 Medinal® s. Barbitol 128, 130
 Medomin® s. Heptabarbitol 130
 Medrol 183
 Meerzwiebel 46
 Mefrusid 80, 81
 Megaphen® s. Chlorpromazin 61,
 133, 152 f
 Megimide® s. Bemegrid 130, 162
 Melleril® s. Thioridazin 153 f
 Membran-ATPase, Hemmung der
 49
 Membranpermeabilität 5
 Membranwiderstand für Ionen 94
 Menadion 69
 Menthol 239
 Mepacrin 91
 – bei Lamblia 231
 Mepazin 153 f
 Mephesisin 101
 Mephenytoin 145, 146
 Mepivacain 108 f
 Meprobamat 101, 150, 158
 Merbromin 202
 6-Mercaptopurin 235
 Mercurochlorid 78
 Mercurochrom® s. Merbromin 202
 Mersalyl 278
 Mesantoin® s. Mephenytoin 145
 Mescaline 149
 Mesterolone 185

- Mestinson® s. Pyridostigmin 11, 101
 Mestranol 188
 Mesulfen 208
 Metaboliten 53
 Metalcaptase® s. D-Penicillamin 115, 275
 Metanephrin 19
 Methadon 120f
 Methämoglobin 273
 methämoglobinbildende Gifte 112, 273
 Methamphetamine 21, 22, 103, 160, 161
 – als Euphorikum 148
 Methandriol 187
 Methandrostenolon 187
 Methanol 283, 290
 Methanthelin 12, 14
 Methaqualon 131, 132
 Methenamin 199
 Methenolon 187
 Methergin® s. Methylergometrin 37
 Methicillin 216
 Methimazol 171
 Methionin 92
 Methisazon 231
 Methitural 142
 Methohexital-Natrium 141
 Methotrexat 229, 235
 Methoxyfluran 138
 3-Methoxy-4-hydroxy-mandelsäure 19
 Methylalkohol 290
 Methylatropin 12, 14
 Methylcarbamate 207
 Methyl-Curarin „HAF“®
 s. Dimethyltubocurarin 100
 β-Methyldigoxin 52, 55
 α-Methyl-dopa 30, 45, 265
 α-Methyldopamin 30
 α-Methylhistidin 39
 Methylenblau bei Methämoglobinbildung 274
 Methylergometrin 37
 Methylmorphin 116, 123
 N-Methyl-N-nitrosoharnstoff 292
 α-Methyl-noradrenalin 30
 Methylparaben 200
 Methylphenidat 160, 161
 Methylphenobarbital 127, 130, 145
 6-Methylprednisolon 183
 Methylquecksilber 278
 Methylscopolamin 14
 Methyltestosteron 185
 Methylthiouracil 171
 α-Methyl-m-tyrosin 30
 Methypylon 131
 Methysergid 43, 45
 Metoclopropamid 133
 Metopiron® s. Metyrapon 184
 Metronidazol 227, 230
 Metyrapon 184
 Mexaform® s. Hydroxychinolinderivate, halogenierte 203
 Mexase® s. Hydroxychinolinderivate, halogenierte 203
 Microcillin® s. Carbenicillin 217
 Migräne, Therapie der 45
 Milchsäure 239
 Miltaun® s. Meprobumat 101, 158
 Minamata-Krankheit 278
 Mineralocorticoide 183
 Miniaturendplattenpotential 95
 Minocyclin 219
 Mintacol® s. Phosphorsäureester 207
 Mintezol® s. Thiabendazol 92
 Minzolum® s. Thiabendazol 92
 Miracil® s. Lucanthion 231
 Mirapront® s. Phentermin 162
 Mißbrauch 267
 Mitigal® s. Mesulfen 208
 Mitosehemstoffe 236
 mittlere Abweichung des Mittelwertes 246
 Modellpsychose 147
 Mogadan®, Mogadon® s. Nitrazepam 131, 132, 159
 Mohn 116
 Molevac® s. Pyrvinium-Pamoat 92
 Monoaminoxidasehemstoffe 42
 – als Psychopharmaka 150, 157
 Monoglutaminfolsäure 66
 Monothiole 274
 Monoureide 126
 morning after pill 190
 Moronal® s. Nystatin 224
 Morphin 116ff
 Morphin, als Euphorikum 148
 Morphinderivate 120
 Morphin hunger 119
 Morphinsucht 119
 Morphinvergiftung 119
 motorische Endplatte 94ff
 motorisches System 94ff
 Mückengift 291
 Mucolytika 124
 Mucolyticum Lappe® s.
 N-Acetylcystein 124
 Muscarin 3ff, 291
 Muscarin, Rezeptorbeziehung 7
 Muskelrelaxantien 96ff
 Myambutol® s. Ethambutol 227
 Mycostatin® s. Nystatin 224
 Mykotoxine 291
 Mylepsin® s. Primidon 145
 Myleran® s. Busulfan 234
 Myofer® s. Eisen-Dextran-Komplex 64
 Myxal® s. Triphenyl-dodecylphosphonium 202
 Myxödem 170
 Nalorphin 119, 121
 Naloxon 119
 NAPAP 113
 Naphazolin 22, 23
 Naphthochinonderivate 69
 Narcan® s. Naloxon 119
 Narcein 116
 Narcotin 116, 123
 Narkose 133
 Narkosebreite 136
 Narkoseprämedikation 142
 Narkoserisiko 136
 Narkosetheorien 133
 Narkotika 133ff
 – Löslichkeitskoeffizient der 135
 – Öl-Wasser-Quotient der 135
 – Partialdruck der 135
 – thermodynamische Aktivität der 135
 Natriumbicarbonat 88
 – citrat 66, 277
 – diäthylthiocarbamat 277
 – hydroxyd 282
 – leitfähigkeit 94
 – oxalat 66
 – sulfat 91
 – thiosulfat bei Jodvergiftung 200, 273
 Natriuretika 77
 Navidrex® s. Cyclopenthiadiazid 80
 Nebacetin® s. Neomycin und Bacitracin 223
 Nebennierenrinde 179ff
 Nebenschilddrüse 173
 Necator americanus 92
 Nematodes 91
 Nembutal® s. Pentobarbital 130, 141
 Neodorm® s. Pentobarbital 130
 Neosarsphenamin 279
 Neo-Erycin® s. Erythromycin 223
 Neogynon® s. Kontrazeptiva 193
 Neo-Ilotocin® s. Erythromycin 223
 Neomycin 222
 Neosalvarsan® s. Neosarsphenamin 279
 Neostigmin 10, 98
 – bei Myasthenia gravis 101
 Neoteben® s. Isoniazid 225
 Neoviassept® s. Mittel gegen Amöben 230
 Nepresol® s. Dihydralazin 33, 45
 Nervengas 207
 Nervensystem, vegetatives 1
 Nerv-Muskel-Präparate 97
 Neurohormone, hypothalamische 164
 Neuroleptanalgesie 143
 Neuroleptika 151ff
 – Begleitwirkungen von 154
 Neuroplegika 151ff
 Neurose, experimentelle 147
 Niacin s. Nicotinsäure 35, 195
 Niclosamid 91
 Nicobion® s. Nicotinamid 195

- Niconacid® s. Nicotinsäure 35, 195
 Nicotin 2, 3, 7, 31, 285
 – und extrapyramidales System 102
 – an Ganglien 31
 Nicotinamid 195
 Nicotinsäure 35, 195
 Nicotinsäurederivate zur Hyperämisierung 238
 Nicht-depolarisierende Hemmstoffe 98
 nicht kompetitiv 242
 Niere 75ff
 Nifenalol 28
 Nifenazon 111
 Nikethamid 272
 Nipagin® s. p-Oxybenzoesäureester 200
 Nipasol® s. p-Oxybenzoesäureester 200
 Nitrazepam 131, 132, 159
 Nitrite 59, 274, 293
 Nitrobenzol 274
 Nitrofurantoin 203, 264
 Nitrofurazon 203
 Nitroglycerin 59ff
 1-p-Nitrophenyl-2-isopropyl-amino-äthanol 28
 Nitroprussidnatrium 35, 45
 Nitrosegase 273
 Nitrosobenzol 274
 Nitrostigmin 205, 256
 Noludar® s. Methyprylon 131
 Noracetylin® s. Kontrazeptiva 193
 Noradrenalin 2, 14ff
 – bei Lokalanästhesie 106
 – -Speicher 25, 26
 – -Rezeptor 15
 Noräthisteron 191
 Norfenephrin 21, 22
 Normetanephrin 19
 Normethadon 122
 Normi-Nox® s. Methaqualon 131
 Nor-pseudo-ephedrin 267
 Nortestosteron 187
 Nortrilen® s. Nortriptylin 157
 Nortriptylin 150, 157
 Noscapin 123
 Notandron® s. Methandriol 187
 Novadral® s. Norfenephrin 21, 22
 Novalgin® s. Novaminsulfon 110
 Novaminsulfon 110
 Novocain® s. Procain 106, 108
 Novocamid® s. Procainamid 58
 Novodigal® s. Acetyldigoxin 55
 Novomina® s. Dimenhydrinat 133
 Noxiptilin 157
 N-Pc „ol“® s. Depot-Penicillin 218
 Numal® s. Aprobital 130
 Nutrizym® s. Proteinase 88
 Nyliadin 22, 23
 Nystatin 224
- Oberflächenaktive Substanzen zur Desinfektion** 201
Oberflächenanästhesie 106
 Obidoxim 206ff
 Obstipation 89ff
 Östradiol 187ff
 Östradiolbenzoat 188, 189
 Östradiolcyclopentylpropionat 188, 189
 Östradioldipropionat 188, 189
 Östradiol-n-valerianat 188, 189
 Östriol 188
 Östrogene 178, 187ff
 – als Zytostatika 189, 237
 Oestromon® s. Diäthylstilboestrol 189
 Östron 188
 Okipan® s. Proteinase 88
 Oleandocyn® s. Oleandomycin 223
 Oleandomycin 223
 Oleum Anisi 124
 – Chenopodii anthelmintici 91
 – Eucalypti 124
 – Ricini 89
 – Thymi 124
 Omca® s. Fluphenazin 155
 Omeril® s. Mebhydrolin 42
 Oncovin® s. Vincristin 236
 Oniumverbindungen 260
 Opiate 116ff
 Opioide 116ff
 Opium 116ff
 Opiumkaloide 116
 Oracef® s. Cephalexin 219
 Oraconal® s. Kontrazeptiva 193
 orale Zufuhr 254
 Oralopen® s. Phenethicillin 216
 Orap® s. Pimozid 155
 Orasthin® s. Oxytocin 35
 Orciprenalin 22ff, 44, 61, 62, 107
 Organophosphate 205ff
 organotropes Hormon 164
 Orinase® s. Tolbutamid 176
 Orlest® s. Kontrazeptiva 193
 Ortho-Novum® s. Kontrazeptiva 193
 Osmofundin® s. Mannit 61, 78, 130, 270
 Osmotherapie 87
 osmotische Diuretika 78
 osmotisch wirkende Laxantien 90
 Ospolot® s. Sulthiam 79
 Otriven® s. Xylometazolin 22, 23
 Ovocyclin® s. Östradioldipropionat 188, 189
 Ovulationshemmung 191
 Ovulen® s. Kontrazeptiva 193
 Oxazepam 159
 Oxacillin 216, 217
 Oxalat 66
 Oxalsäure 281
 Oxazolidinderivate 146
- Oxprenolol 28, 29
 p-Oxybenzoesäureester 199
 Oxycodon 121
 Oxydationsmittel als Antiseptika 200
 Oxyhämoglobin 271
 Oxyphenbutazon 111
 Oxyphenisatin 90
 Oxytetracyclin 219, 230
 Oxytocin 35, 167
 Oxyuren 92
 Ozon 273
- P³²** 233
 Pacatal® s. Pecazin 153f
 Padutin® s. Kallikrein 43
 Palfium® s. Dextromoramid 122
 Paludrin® s. Proguanil 229
 PAM s. Pralidoxim 206, 207
 Pamaquin 229, 264
 PAMBA 72
 Pancuronium 99, 100
 Pankreas 173
 Pankreozym 90
 Pantocain® s. Tetracain 108
 Pantolax® s. Suxamethonium 100
 Pantopon® s. Opium concentratum 118, 123
 Papaver somniferum 116
 Papaverin 34, 116
 – gefäßerweiternde Wirkung von 60
 Paracetamol 110, 112f
 Paradione® s. Paramethadion 146
 Paraffin 238
 Paraffinum subliquidum 91
 Paraldehyd 126
 Paramethadion 146
 Parasorbinsäure 292
 Parasympathikus 2
 Parasympatholytika 11ff
 Parasympathomimetika 3ff
 – direkte 7
 – indirekte 10
 Parathion® s. Nitrostigmin 205
 Parathorm®
 s. Nebenschilddrüse 173
 Parathyreoideahormon 164, 173, 196
 Paraxin® s. Chloramphenicol 220
 parenterale Zufuhr 254
 Parkinsonismus 102, 152, 231
 Parnate® s. Tranlylcypromin 157
 Paromomycin 222
 Parpanit® s. Caramiphen 103
 PAS 225, 226
 Pasalon® s. p-Aminosalicylsäure 226
 Paspertin® s. Metoclopropamid 133
 Pasten 238
 Pavulon® s. Pancuronium 100
 Pecazin 153, 154
 Pehanorm® s. Trispuffer 280
 Pen-200® s. Phenethicillin 216
 Penicillamin 275

- D-Penicillamin 115, 275
 Penicillin 115, 214ff
 Penicillinase 210, 217
 Penicillium chrysogenum 214
 – notatum 214
 Pentagastrin 88
 Pentamethonium 31
 Pentazocin 122
 Pentetrazol 130, 162, 272
 Penthrane® s. Methoxyfluran 138
 Pentobarbital 130, 141
 Pepsin 88
 Peptide 43
 Perandren® s. Testosteronpropionat 185
 Perandren-Linguetten® s. Methyltestosteron 185
 Perazin 153ff
 Perchlorat-Ionen 170
 Periacetol® s. Cyproheptadin 43, 45
 Periston® s. Polyvinylpyrrolidon 74
 Peritonealdialyse 270
 Pernocton® s. Butallylonal 130
 Perphenazin 133, 153, 155
 Persantin® s. Dipyridamol 61
 Persedon® s. Pyriethyldion 131
 Pertofran® s. Desmethylinipramin 156, 157
 Pervitin® s. Methamphetamin 21, 22, 103, 148, 160
 Pestizide 204
 Pethidin 61, 121
 Phäochromozytom 28
 Phallotoxine 291
 Phanodorm® s. Cyclobarbitol 130
 Pharmaka, Aufnahme von 253
 – Ausscheidung von 253
 – Verteilung von 253
 Pharmakodynamik 241
 Pharmakogenetik 263
 Pharmakokinetik 241, 246
 Phenacemid 146
 Phenacetin 110, 112
 Phenacemal® s. Phenobarbital 61, 125, 130, 145
 Phenazon 110
 Phenergan® s. Promethazin 41, 152f
 p-Phenetidin 113
 Phenethicillin 216
 Phenformin 177
 Phenhydan® s. Phenytoin 51, 58, 61, 145
 Phenindion 71
 Pheniramin 40, 41
 Phenmetrazin 160, 162
 – als Euphorikum 148
 Phenobarbital 61, 125ff, 145
 Phenododecinium 201
 Phenolderivate 197
 – chlorierte 198
 Phenole 197
 – mehrwertige 199
 Phenolphthalein 90
 Phenothiazinderivate 150ff
 Phenoxäthylpenicillin 216
 Phenoxybenzamin 28, 29
 Phenoxymethylpenicillin 216
 Phenoxyl-propyl-penicillin 216
 Phenprocoumarol 70
 Phentermin 162
 Phenolamin 27ff
 Phenuron® s. Phenacemid 146
 Phenylacetylarnstoff 146
 Phenyläthylamin-N-methyl-transferase 18
 Phenylbutazon 71, 83, 110ff
 – bei Diabetes insipidus 83
 – bei Gicht 114
 – bei rheumatischen Erkrankungen 114
 Phenylophrin 21, 22
 Phenylmercurinitrat 202
 Phenylamidol 101
 Phenytoin 51, 58, 62, 146, 265
 pHisoHex® s. Hexachlorophen 198
 Pholedrin 3, 21, 22
 Phosgen 273
 Phosphodiesterase 17
 Phosphorsäureester 10
 – als Insektizide 205
 Phosphorylase 17
 Phthalylsulfathiazol 211, 212
 Phylin® s. Nifenazon 111
 Physostigma venenosum 10
 Physostigmin 3, 10, 13
 Phytomenadion 69
 Pilocarpin 2ff
 Pilocarpus pennatifolius 8
 Pilzgifte 291
 Pimozid 155
 Pindolol 28, 29
 Piperazin 92
 Piperidinderivate als Hypnotika 131
 Piptadenia peregrina 151
 Pitressintannat® s. Vasopressin, Wirkung auf die Nierenfunktion 83
 Pituigan® s. Vasopressin, Wirkung auf die Nierenfunktion 83
 Pivampicillin 216, 217
 Pix betulina 239
 – liquida 239
 – Lithanthracis 239
 pK-Wert 105, 260
 Placebo 261
 – Nebenwirkung von 262
 Planovin® s. Kontrazeptiva 193
 Plasmaersatzmittel 73
 Plasmapräparate 74
 Plasmin 43, 72
 Plasminogen 72
 Plasmochin® s. Pamaquin 229
 Plasmodium falciparum 228
 – malariae 228
 – vivax 228
 Plummer, Jodlösung nach 170
 Podophyllin 89, 239
 Polamidon® s. Methadon 120, 121
 Polyäthylenglykolen 238
 polychlorierte Bisphenyle 283
 Polyglutaminfolensäure 66
 Polymyxin B 224
 Polymyxin E 224
 Polypeptide (Antibiotika) 223
 polysynaptische Reflexe 101
 Polyvinylpyrrolidon 74
 Ponderax® s. Fenfluramin 160
 Potenzierung 258
 Practolol 28, 29
 Pralidoxim 206, 207
 Praxiten® s. Oxazepam 159
 Predalon® s. gonadotrope Hormone 167
 – -S® s. gonadotrope Hormone 167
 Prednisolon 44, 181ff
 Prednison 44, 114, 181ff
 Pregnanol 191
 Δ⁴-Pregnen 179
 Preludin® s. Phenmetrazin 148, 160
 Premarin® s. Östrogene 189, 190
 Prenylamin 26
 Presinol® s. α-Methyl-dopa 30, 45
 Presomen® s. Östrogene 189, 190
 Primaquin 228, 229, 264, 274
 Primidon 145
 Primobolan® s. Methenolon 187
 Primogonyl® s. gonadotrope Hormone 167
 Primolut N® s. Noräthisteron 191
 Prisol® s. Tolazolin 28
 Privin® s. Naphazolin 22, 23
 Probenecid bei Gicht 114
 – und Penicillinausscheidung 215, 218
 Procain 106, 108
 Procainamid 58
 Procaipenicillin 215
 Proconvertin 67
 Profenamin 103
 Progesteron 179, 190ff
 Proguanil 229
 Progynon-B oleosum® s. Östradiolbenzoat 188, 189
 – C® s. Äthinylöstradiol 188, 189
 – -Depot® s. Östradiol-n-valerianat 188, 189
 – M® s. Äthinylöstradiol 188, 189
 Proinsulin 173
 Prolactin 166
 Prolan® s. gonadotrope Hormone 167
 Proluton C® s. Äthisteron 191
 – -Depot® s. Hydroxyprogesteroncabronat 190ff
 Promazin 154
 Promethazin 41ff, 152
 – als Antiemetikum 133

- Promin® s. Glucosulfon 227
 Prominal® s. Methylphenobarbital 127, 130, 145
 Pronestyl® s. Procainamid 58
 Prontosil® s. Sulfachrysoidin 210, 211
 Propanid 139, 141, 142
 Propicillin 216
 n-Propanol zur Desinfektion 199
 Propoxyphene 122
 Propranolol 28, 29, 45
 Propylcil® s. Propylthiouracil 171
 Propylenglykol 199, 283
 Propylhexedrin 161
 Propylparaben 200
 Propylthiouracil 171
 Proscillaridin 52
 Prostaglandine 38, 109, 115, 180
 Prostigmin® s. Neostigmin 10, 98, 101
 Protaminsulfat 68
 Protein-Silber-Verbindung 202
 Proteinasen 88
 Prothrombin 67, 69ff
 Protoveratrin 43
 Protriptylin 150, 157
 Proviron® s. Mesterolone 185
 Pseudocholinesterase 4
 Psilocybin 149, 151
 Psychedelika 148
 Psychoanaleptika 150, 159ff
 Psychodysleptika 148
 Psychopharmaka 147ff
 Psychosomimetika 148
 Psychotomimetika 148
 Psyquil® s. Triflupromazin 154
 Pteroylglutaminsäure 235
 Puder 238
 Purinantagonisten 235
 Purinderivate, diuretische Wirkung der 78
 – koronarerweiternde Wirkung von 60
 – positiv inotrope Wirkung von 56
 – als Psychoanaleptika 159
 Purinethol® s. 6-Mercaptopurin 235
 Purinkörper 159
 Purostrophan® s. g-Strophanthin 55, 61
 Purpureaglykosid 46
 Purpurid® s. Digitoxin 55
 Pursennid® s. Laxantien 90
 Pyramidon® s. Amidopyrin 110
 Pyrazolderivate 110
 – bei rheumatischen Erkrankungen 114
 Pyretika 115
 Pyribenzamin® s. Tripeleminamin 42
 Pyridostigmin 10, 11
 – bei Myasthenia gravis 101
 Pyridoxin 195, 225
 Primethamin 213, 228, 229
 Pyrithyldion 131
 Pyrogallol 18, 199
 Pyrogene 115
 Pyrvinium-Pamoat 92
 Quantalan® s. Cholestyramin 52, 93
 quartäre Amine 259
 Quecksilberdiuretika 78
 Quecksilberschmierkuren 277
 Quecksilbervergiftungen 277
 Quellstoffe 91
 Quilonum® s. Lithium 157
 Quinacrin 264
 Quinethazon 81
 Rachitis 196
 radioaktive Isotope 291
 – – als Zytostatika 232
 – Jod als Thyreostatikum 171
 Radiocobalt 233
 Radiogold 233
 Radioisotope 232
 Radiomimetika 233
 Radiojodid 233
 Radiophosphor 233
 Radix Ipsecacuanhae 124, 230
 – Primulae 124
 – Rauwolfiae 58
 – Saponariae 124
 – Senegae 124
 Rastinon® s. Tolbutamid 176
 Raubasin 32
 Raupin 32
 Rauschgifte 148
 Rauwolfia serpentina 32
 Refobacin® s. Gentamycin 223
 Regelan® s. Clofibrat 75
 Regitin® s. Phentolamin 28, 29
 Reizgase 273
 REM-Schlaf 125
 Renin 43, 76
 Renshaw-Zellen 163
 Reoxyl® s. Hexobendin 61
 Rescinnamin 32
 Reserpin 25ff
 – als Psychopharmakon 156
 – Wirkung auf sympathische Nerven 3, 25, 32, 45
 – zentrale Wirkung von 32ff
 Resina Jalapae 89
 Resistenzentwicklung bei Chemotherapie 210
 Resistomycin® s. Kanamycin 222
 Resochin® s. Chloroquin 115, 228, 229, 230
 Resorcin 199
 Resorption 254
 Resorptionsgeschwindigkeit 254
 Resulton® s. Sulfaguanidin 212
 Retinol 194
 Reverin® s. Rolitetacyclin 220
 Revonal® s. Methaqualon 131
 Rezeptor 3, 241
 α-Rezeptoren 18ff
 β-Rezeptoren 18ff
 β₁-Rezeptor 19, 23
 β₂-Rezeptor 19, 23
 α-Rezeptoren blockierende Substanzen 27, 28
 β-Rezeptoren blockierende Substanzen 28, 29, 59
 β-Rezeptorenenerregung, Hemmung des Uterus 24
 Rezeptortheorie 241
 Rhamnose 46
 Rheumacrodex® s. Dextran 61, 62
 rheumatische Erkrankungen, Therapie 114
 Rhizoma Filicis 91
 – Rhei 89
 Riboflavin 195
 Ricinolsäure 89
 Ricinusöl 89
 Rifampicin 225, 226, 227
 Rimactan® s. Rifampicin 226
 Rimifon® s. Isoniazid 225
 Risiko durch die Krankheit 268
 – durch die Therapie 268
 Rißpilz, ziegelroter 291
 Ritalin® s. Methylphenidat 160
 Rivanol® s. Aethacridin 202, 203
 Röntgenkontrastmittel 284
 Rolitetacyclin 220
 Romilar® s. Dextromethorphan 123
 Rubidomycin® s. Daunorubicin 236
 Rubivitan® s. Cyanocobalamin 64
 Rubriment® s. Nicotinsäurederivate 195, 239
 Rückenmark 101
 Rundwürmer 91
 Russula emetica 291
 Säuren als Desinfektionsmittel 199
 Säurevergiftung 280
 – Therapie der 280
 Safrol 293
 Sagrotan® s. Phenolderivate, chlorierte 198
 Salazosulfapyridin 213
 Salben 238
 Salbengrundlage 238
 Salbutamol 22, 23
 Salicylate bei rheumatischen Erkrankungen 114
 Salicylsäure 111, 114
 – als Desinfektionsmittel 199
 – keratolytische Wirkung von 239
 Salicylsäuregruppe 111
 Salpetersäure 273
 Salpetersäureester 59
 Saluretika 78
 Salvarsan® s. Arsphenamin 210, 279

- Sandolanid® s. Acetyldigoxin 55
 Sandoma® s. Carisoprodol 101
 saponinhaltige Drogen 56, 124
 Saroten® s. Amitriptylin 153, 157
 Satanspilz 291
 Satinasept® s. Hexachlorophen 198
 Saubohne 264
 Sauerstoff 271
 Saxitoxin 291
 Scandicain® s. Mepivacain 108f
 Schadstoffe 269
 Scheinmedikamente 261
 Schilddrüse 168ff
 Schilddrüsenhormone 168ff
 Schistosomiasis 231
 Schizonten 228
 Schlafmittel 125ff
 Schlafstörung 125
 Schlangengifte 290
 Schwefel 90
 – bei rheumatischen Erkrankungen 115
 Schwefelkohlenstoff 283
 Schwefelwasserstoff 273
 Schwermetalle 274
 Schwermetallsalze zur Desinfektion 202
 Scilla maritima 46
 Scillaren 46
 Scillarenin 46
 Scopin 13
 Scopolamin 11ff
 – als Antiemetikum 133
 – bei Parkinsonismus 102
 – zentrale Wirkung des 132
 Secalealkaloide 37ff
 – dihydrierte 33
 second messenger 16
 Sedaraupin® s. Reserpin 26, 32, 45
 Sedativa 125, 157
 Segontin® s. Prenylamin 26
 Sekretolytika 124
 Sekretomotorika 124
 Selectomycin® s. Spiramycin 223
 Sembrina® s. α -Methyl dopa 30, 45
 Senecio-Arten 293
 Senföl 238
 Sennablätter 90
 Sensibilisierung 265
 sensibles System 104ff
 Sequentialtherapie 192
 Seretin® s. Serum- und Plasma-
 präparate 74
 Serotonin 30, 42, 149
 Serotoninantagonisten 43
 Serpasil® s. Reserpin 26, 32, 45
 Serpentin 32
 Serumpräparate 74
 Sevin® s. Carbaryl 208
 Sexualhormone, männliche 184ff
 –, weibliche 187ff
 Siderophilin 63
 Silber 202
 Silbernitrat 202
 Silubin® s. Buformin 177
 Sinequam® s. Doxepin 157
 Sintrom® s. Acenocoumarol 71
 Sistometril® s. Kontrazeptiva 193
 Skabies 208
 Skleromex® s. Clofibrat 75
 Skorpiongift 290
 Sobelin® s. Clindamycin 223
 Solu-Decortin H® s. Prednisolon 183
 Soman 207
 somatotropes Hormon 165
 Somatotropin 165
 Sorbit 91
 Spasmolytika 34ff
 Speiteufel 291
 Spinalanästhesie 106
 Spiramycin 223
 Spiritus dilutus 198
 Spironolacton 82
 Sporoziten 228
 Stadtgas 271
 Stampen® s. Dicloxacillin 217
 Stapenor® s. Oxacillin 217
 Status asthmaticus 44
 Stechapfel 11
 Stediril® s. Kontrazeptiva 193
 Steinkohlenteer 239
 Sterofundinlösungen® s. Infusions-
 lösungen 87
 Steroidhormone 178ff
 Sterosan® s. Hydroxychinolin-
 derivate, halogenierte 203
 Stibophen 231
 Stickoxid 273
 Stickoxydul 135, 138
 Stickstoffdioxid 273
 Stickstofflost 235
 Stillbenderivate 189
 Stomatitis mercurialis 277
 Streptase® s. Streptokinase 72
 Streptodornase 72
 Streptokinase 72
 Streptomyces erythreus 223
 – fradiae 222
 – griseus 64, 221
 – kanamyceticus 222
 – mediterranei 226
 – nodosus 224
 – noursei 224
 – peuceticus 236
 – rimosus 222
 – venezuela 220
 Streptomycin 218, 221, 225
 Streptozotocin 174
 Streuung 246
 Strongyloides stercoralis 92
 g-Strophanthidin 46
 g-Strophanthin 46ff, 61
 k-Strophanthin 55
 k-Strophanthosid 46
 Strophanthus gratus 46
 – Kombè 46
 Struktur-Wirkungs-Beziehungen 242
 Strychnin 101, 163
 Strychnosarten 98
 Strychnos Nux vomica 163
 Sublimat 277
 Substanzen, anabole 186
 N-substituierte Barbiturate 127
 Succinat 64
 Succinimidderivate 146
 Succinyl-, Asta[®] s. Suxamethonium 100
 Succinylcholin 99ff
 Succus Liquiritiae 88, 124
 Sucht 267
 Süßholz 88
 Sufrogel® s. rheumatische Erkran-
 kungen, Therapie 115
 Sulfachrysoidin 210, 211
 Sulfactin® s. Dimercaprol 115, 280
 Sulfafurazol 211
 Sulfaguanidin 212
 Sulfamethoxazol 213
 Sulfamethoxydiazin 213
 Sulfamethoxypyridazin 211, 213
 Sulfanilamid 211
 Sulfipyrazon 114
 Sulfisomidin 211
 Sulfisoxazol 211, 264
 Sulfonamide 71, 211ff
 Sulfonylharnstoffe 176
 Sulfonylharnstoffverbindungen 176
 Sulfur depuratum 90
 Sulmycin® s. Gentamycin 223
 Sulphasalazine® s. Salazosulapyridin 213
 Sultanol® s. Salbutamol 22, 23
 Sulthiam 79
 Superinfektion 265
 Suprarenin® s. Adrenalin 20, 22, 44, 58, 106
 Suramin 231
 Surfen® s. Chinolinderivate 202, 203
 Suxamethonium 2, 94, 99ff
 Suxinutin® s. Ethosuximid 146
 Sympathektomie, chemische 25
 – immunologische 3
 Sympathikus 2
 Sympatholytika 25, 27ff
 Sympathomimetika 2, 14ff
 – direkte 24, 25
 – Hemmung glatter Muskeln 23
 – indirekte 24, 25
 – Kapazitätsgefäße 23
 – Tokolyse 23
 – Vasodilatation 23
 – Widerstandsgefäße 23
 Sympatol® s. Synephrin 21, 22
 Synacthen® s. Corticotropin 165, 166
 Synacur® s. Dekamethonium 100

- Syncurin® s. Dekamethonium 100
 Synephrin 21, 22
 Synergismus 210, 258
 Synmiol® s. Idoxuridin 231
 Syntocinon® s. Oxytocin 35
 Syrogingopin 32
- Tabak** 285
 Tabaktee 287
 Tachyphylaxie 21, 24
 Talatrol® s. Trispuffer 280
 Taleudron® s. Phthalylsulfathiazol 211
 Tanderil® s. Oxyphenbutazon 111
 Tannalbin® s. Tannin 87
 Tannin 87
 Taractan® s. Chlorprothixen 153, 155
 Tardocillin 1200® s. Benzathinpenicillin 215, 218
 Tardocillin-Saft® s. Benzathinpenicillin 216
 Targesin® s. Protein-Silber-Verbindung 202
 Tartarus stibiatus 231
 Taxilan® s. Perazin 153, 155
 Teer 239
 Tego 103 S s. 1-Dodecyl-1,4,7-triaza-octan-8-carbonsäure-HCl 202
 Tegretal® s. Carbamazepin 145
 TEM s. Tretamin 234
 Tensilon® s. Edrophonium 11, 98, 101
 Teratogene 293
 Terbutalin 22, 23
 Terramycin® s. Oxytetracyclin 219, 230
 tertiäre Amine 259
 Tespamin® s. Thio-TEPA 234
 Testololacton 237
 Testosid® s. Testosteronpropionat 185
 Testosteron 184 ff
 Testosteroncyclopentylpropionat 185
 Testosteronönanthat 185, 237
 Testosteronpropionat 185
 Testoviron-Depot® s. Testosteronönanthat 185, 237
 – -Tabletten® s. Methyltestosteron 185
 Tetanic, parathyreoprive 173
 Tetraäthylammonium 31
 Tetraäthylblei 276
 Tetracain 108
 Tetrachloräthan 283
 Tetrachloräthylen 92
 Tetrachlorkohlenstoff 92, 283
 Tetrachlor-dibenzo-p-dioxin 283
 Tetracosactrin 165
 Tetracyclin 219 ff
 – gegen Amöben 230
- Tetrahydrocannabinol 149
 Tetramethylammonium 31
 Tetrodotoxin 291
 Tetryzolin 22, 23
 Thalamonal® s. Antiepileptika 143
 Thallium 277
 THAM 280
 Thea sinensis 159
 Thebacon 121
 Thebain 116
 Theobromin, diuretische Wirkung des 78
 Theophyllin 39
 – coronarerweiternde Wirkung von 60
 – diuretische Wirkung von 78
 – lipolytische Wirkung von 160
 – positiv inotrope Wirkung von 56
 – als Psychoanaleptikum 159
 Therapeutische Breite 245
 Therapeutischer Index 245
 Therapeutisches Risiko 268
 Thiabendazol 92
 Thiamazol 171
 Thiambutosin 227
 Thiamin 194
 Thiamin-tetra-hydrofurfuryl-disulfid 195
 Thianeuron® s. Diacetylthiamin 195
 Thiazide 79
 Thioacetazon 227
 Thiobarbiturate 127 ff, 139 ff
 Thiogental® s. Methitural 141
 Thioharnstoff 127
 – als Thyreostatikum 171
 Thiopental 141, 142
 Thioridazin 153, 154
 Thio-TEPA 234
 Thorazin® s. Chlorpromazin 61, 133, 152 f
 Thrombangiitis obliterans 286
 Thrombasal® s. Phenindion 71
 Thrombin 67
 Thrombokinasen 68
 Thromboliquin® s. Heparin 68
 Thromboplastin 67
 Thrombozytenaggregation 73
 Thybon® s. Trijodthyronin 169
 Thylin® s. Nifenazon 111
 Thymeretika 150, 156
 Thymol 198
 Thymoleptika 150, 156
 Thyratrop® s. thyreotropes Hormon 165
 Thyreocalcitonin 169
 Thyreoglobulin 168
 Thyreoidin® s. Glandulae thyreoideae siccatae 169, 172
 Thyreostat® s. Methylthiouracil 171
 – II® s. Propylthiouracil 171
 Thyreostatika 169 ff
 – schwefelhaltige 171
- Thyreostimulin® s. thyreotropes Hormon 165
 Thyreotoxikose 168
 thyreotropes Hormon 165
 Thyreotropin-freisetzende Hormone 164
 Thyroxin 168 ff
 D-Thyroxin 165, 169
 Ticarda® Wirkstoff aus s. Normethadon 122, 123
 Tinaderm® s. Tolnaftat 203
 Tinctura amara 88
 – Jodi 200
 – Myrrhae 87
 – Opii 116, 123
 – Ratanhiae 87
 Tofranil® s. Imipramin 153, 156
 Tokolytika 22, 23
 Tolazolin 28
 Tolbutamid 176
 Toleranz 263, 268
 Toleranzerhöhung 263, 268
 Toleranzverminderung 263
 Toliprolol 28
 Tollkirsche 11
 Tolnaftat 203
 Toluol 282
 Tonephin® s. Vasopressin 36, 83
 Tonofal s. Tolnaftat 203
 Tosylchloramid 201
 Toxiferin 98
 Toxogonin® s. Obidoxim 206
 Tränengase 273
 Trancopal® s. Chlormezanone 101
 Tranexamsäure 72
 Tranquillantien 150, 157
 Transcortin 180
 Transferrin 63
 Tranlylcypromin 157
 Trapanal® s. Thiopental 141
 Trascor® s. Oxprenolol 28, 29
 Trasylol® s. Aprotinin 73
 Treibgase aus Sprühdosen 282
 Tremor mercurialis 278
 Tremorin 102
 Treponema Borrelia 214
 – Pallidum 214
 – Pertense 214
 – Vincenti 214
 Tretamin 234
 Tretinoin 194
 Triacetylphenisatin 90
 Triadenyl® s. Adenosintriphosphat (ATP) 35
 Triäthylenglykol 199
 Triäthylmelamin® s. Tretamin 234
 Triamcinolon 181 ff
 Triamteren 82
 Trichinose 92
 Trichloräthan 282
 Trichloräthanol 126
 Trichloräthylen 138, 282

- Trichloressigsäure 239
 Trichlormethiazid 80
 Trichlorphenoxyessigsäure 283
 Trichomonas 227
 Trichuris trichuria 92
 Tricyclische Antidepression 156
 Tridione® s. Trimethadion 146
 Triflupromazin 154
 Triglyzeridspiegel 75
 Trihexyphenidyl 103
 Trijodthyronin 168ff
 Trimethadion 146
 Trimethoprim 213
 Tripelennamin 42
 Triphenyl-dodecylphosphonium 202
 Trispuffer 280
 Trizma® s. Trispuffer 280
 Trolovol® s. D-Penicillamin 275
 Tromethane® s. Trispuffer 280
 Tromexan® s. Ethylbiscoumacetat 70, 71
 Tropasäure 11, 13
 Tropin 11
 Truxal® s. Chlorprothixen 153, 155
 Trypanosomenerkrankung 231
 Tryparsamid 231
 Trypsin 43
 Tryptaminderivate als Halluzinogene 151
 tryptaminerg 42
 Tryptizol® s. Amitriptylin 153, 157
 Tryptophan 42
 Tuberkulin-Typ 265
 Tuberkulostatika 225ff
 Tubocurare 98
 d-Tubocurarin 41, 94ff
 Tutofusin® s. Infusionslösungen 87
 Tyramin 24
 Tyrocid® s. Tyrothricin 224
 Tyrocidin 224
 Tyrosin 17
 Tyrosinhydroxylase 18
 Tyrosinhydroxylase-Inhibitoren 25
 Tyrosolvin® s. Tyrothricin 224
 Tyrothricin 224
 Tyzine® s. Tetrazyolin 22, 23
 Uguro® s. Tranexamsäure 72
 Ultandren® s. Fluoxymesteron 185
 Ultracorten® s. Prednison 114, 182
 – H® s. Prednisolon 182
 Ultrakurz-narkotikum 142
 Umweltgifte 269
 Umwelttoxikologie 269
 Undecylensäure 200
 Unguentum lanetti 238
 unterchlorige Säure 201
 Uracilantagonist 236
 Urbason s. Medrol 183
 Urginea maritima 46
 Uricovac® s. Benzbromaron 114
 Uridinphosphatglucuronsäure 264
 Urografin® s. Amidotrizoat 284
 Urokinase 72
 Urosin® s. Allopurinol 114
 Ustimon® s. Hexobendin 61
 Uvilon® s. Piperazin 92
 Vagantin® s. Methanthelin 12, 14
 Valium® s. Diazepam 61, 132, 158, 163, 207
 Valin 43
 Varianz 246
 Varidase® s. Streptokinase 72
 Vasculat® s. Bamethan 22, 23
 Vaselin 238
 Vasokonstriktoren bei Lokalanästhesie 106
 Vasoplex® s. Isoxsuprin 22, 23
 Vasopressin 164, 167
 – Wirkung auf glatte Muskulatur 35
 – Wirkung auf Nierenfunktion 83
 vegetatives Nervensystem 1ff
 Velbe® s. Vinblastin 236
 Ventolin® s. Salbutamol 22, 23
 Verapamil 60, 86
 Veratrumalkaloide 43
 Verdauungskanal 87ff
 Vergiftungen 269ff
 – Therapie von 269
 Veritol® s. Pholedrin 21, 22
 Vermicompren® s. Piperazin 92
 Veronal® s. Barbitat 128
 Verophen® s. Promazin 154
 Verteilung von Pharmaka 255
 Verteilungsvolumen 255
 Viasept® s. Glycobiarsol 230, 279
 Vibramycin® s. Doxycyclin 219
 Vicia fava 264
 vierbindiger Stickstoff 260
 Vigantol® s. Vitamin D 196
 Vinblastin 236
 Vincaläuboblastin 236
 Vinca rosea 236
 Vincristin 236
 Vioform® s. Jodchloroxychinolin 230
 Vipera berus 290
 Virofral® s. Amantadin 231
 Virusinfektion 231
 Visadron® s. Phenylephrin 21, 22
 Viskin® s. Pindolol 28, 29
 Vitamine 194ff
 – A 194
 Vitamin A-Säure 194
 – B-Komplex 194ff
 – B₁ 194
 – B₂ 195
 – B₆ 34, 195, 225
 – B₁₂ 64, 84
 – B_{12a} 64
 Vitamin B_{12a} als Antidot 273
 Vitamin C 195
 – D 195
 – D₂ 195
 – D₃ 146, 195
 – K 69ff, 194
 Vogan® s. Vitamin A 194
 Volon® s. Triamcinolon 183
 Vomex A® s. Dimenhydrinat 133
 Wachstumshormon 165
 Warfarin 71
 Wasserstoffperoxyd 200
 Weckamine 148, 161
 Wespengift 291
 Wirksamkeit 243ff
 Wirkungsmechanismus 242, 245
 Wismut 279
 Xanthin 114, 236
 Xanthinoxidase 114, 236
 Xylocain® s. Lidocain 58, 61, 108
 Xylometazolin 22, 23
 Yatren® s. Chiniofonum 230
 Yohimbin 27, 32
 Yomesan® s. Niclosamid 91
 Zeliokörner® s. Thallium 277
 Zeliopaste® s. Thallium 277
 Zentropil® s. Phenytoin 51, 58, 62, 145
 Zeo Karb 225® s. Ionenaustauscher 84
 Zephirol® s. Benzalkonium 201
 Zinkum sulfuricum 87
 Zinn-Verbindungen 91
 Zyklase 17
 Zylopropan 138, 139
 Zyloric® s. Allopurinol 114, 236
 Zytostatika 232ff
 – alkylierende 233ff

foliolyse S. 23

Aggrinstof \approx kypulabinsværdet Betielysede?

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Aggrinstof

Thieme belegen:

Elementare Pädiatrie

Herausgegeben von
Prof. Dr. K. BETKE, München
Priv.-Doz. Dr. F. LAMPERT, München
Prof. Dr. K. RIEGEL, München
Bearbeitet von Fachgelehrten
1974. VIII, 275 Seiten, 217 Prüfungsfragen
4 Abbildungen, 7 Tabellen
«flexibles Taschenbuch» DM 12,80
ISBN 3 13 504201 4

Gynäkologie

Ein kurzgefaßtes Lehrbuch
Von Prof. Dr. G. KERN, Siegen
2., überarbeitete und erweiterte Auflage
1973. XVI, 536 Seiten, 196 meist zweifarbige
Abbildungen, Zeichnungen von K. H. Seeber,
Tübingen
«flexibles Taschenbuch» DM 17,80
ISBN 3 13 460602 X

Augenheilkunde

Ein kurzgefaßtes Lehrbuch mit 487 Prüfungs-
fragen
Von Prof. Dr. F. HOLLWICH, Münster/Westf.
7., neubearbeitete Auflage
1974. XVI, 407 Seiten, 312 Abbildungen in
408 Einzeldarstellungen, davon 25 farbig
9 Tabellen
«flexibles Taschenbuch» DM 18,80
ISBN 3 13 355107 8

Psychiatrie

Eine Einführung
Vorbereitungstexte zur klinischen und Sozial-
psychiatrie, psychiatrischen Epidemiologie,
Psychosomatik, Psychotherapie und Gruppen-
arbeit mit 188 Prüfungsfragen
Von Dr. M. BAUER, Hannover
Prof. Dr. G. BOSCH, Berlin
Prof. Dr. G. HOFER, Hannover
Prof. Dr. H. W. JANZ, Ilten
Prof. Dr. Dr. K. P. KISKER, Hannover
Priv.-Doz. Dr. H. KRÜGER, Hannover
Prof. Dr. P. PETERSEN, Hannover
Prof. Dr. M. PFLANZ, Hannover
Dr. M. RICHARTZ, Hannover
Dr. H. K. ROSE, Hannover
1973. XIV, 314 Seiten, 13 Abbildungen
12 Tabellen
«flexibles Taschenbuch» DM 12,80
ISBN 3 13 495601 2



Georg Thieme Verlag Stuttgart

Grundlagen der molekularen Pharmakologie

und der Arzneimittelentwicklung

Von Prof. Dr. A. KOROLKOVAS, São Paulo

Übersetzt und bearbeitet von

Doz. Dr. O. WASSERMANN, Kiel

1974. VIII, 350 Seiten, 142 Abbildungen

68 Tabellen

«flexibles Taschenbuch» DM 16,80

ISBN 3 13 493701 8